

19.10.2004

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

REC'D 11 NOV 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載された  
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

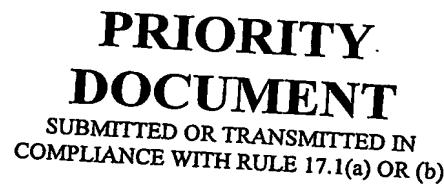
出願年月日 Date of Application: 2003年 9月17日

出願番号 Application Number: 特願2003-325198

[ST. 10/C]: [JP2003-325198]

出願人 Applicant(s): 小野薬品工業株式会社

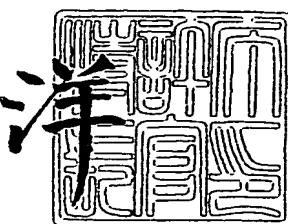
BEST AVAILABLE COPY



2004年 9月22日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

八月



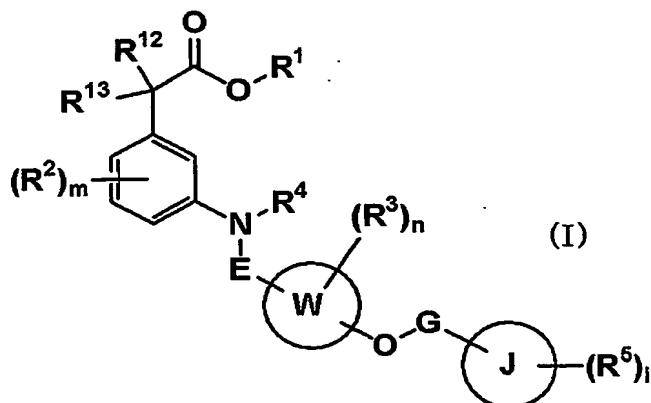
【書類名】 特許願  
【整理番号】 AEJP-74  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 C07C233/00  
【発明者】  
  【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社  
  【氏名】 長繩 厚志  
【発明者】  
  【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社  
  【氏名】 岩橋 摩紀  
【発明者】  
  【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社  
  【氏名】 矢野 浩志  
【発明者】  
  【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社  
  【氏名】 小林 馨  
【発明者】  
  【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社  
  【氏名】 南部 文男  
【特許出願人】  
  【識別番号】 000185983  
  【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町二丁目1番5号  
  【氏名又は名称】 小野薬品工業株式会社  
  【代表者】 松本 公一郎  
【手数料の表示】  
  【予納台帳番号】 029595  
  【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
  【物件名】 特許請求の範囲 1  
  【物件名】 明細書 1  
  【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項1】

一般式(I)

【化1】



(式中、 $R^{1\sim 2}$ および $R^{1\sim 3}$ は、それぞれ独立して、(1)酸化されていてもよいC1～4アルキル基、(2)ハロゲン原子、(3)トリハロメチル基、(4)保護されていてもよい水酸基、(5)保護されていてもよいアミノ基、(6)置換されていてもよいフェニル基、(7)置換されていてもよいピリジル基、または(8)水素原子を表わすか(ただし、 $R^{1\sim 2}$ と $R^{1\sim 3}$ は同時に水素原子を表さない)、 $R^{1\sim 2}$ と $R^{1\sim 3}$ が一緒になって、(1)オキソ基、(2)1つの酸素原子、窒素原子または硫黄原子と置き換わってもよいC2～5アルキレン基(該C2～5アルキレン基は、置換基で置換されていてもよい)、または(3)置換されていてもよいC1～6アルキリデン基を； $R^1$ は、(1)水素原子、(2)C1～4アルキル基、(3)C2～4アルケニル基、または(4)ベンジル基を；Eは、 $-CO-$ 、 $-SO_2-$ 、または $-CH_2-$ を； $R^2$ は、(1)ハロゲン原子、(2)C1～6アルキル基、(3)C1～6アルコキシ基、(4)水酸基、(5)トリハロメチル基、(6)シアノ基、(7)フェニル基、(8)ピリジル基、(9)ニトロ基、(10) $-NR^6R^7$ 基、(11) $-OR^8$ で置換されたC1～4アルキル基、または(12)酸化されたC1～6アルキル基を表わすか、隣接する炭素原子に置換する2つの $R^2$ が一緒になって、(1)1つの酸素原子、窒素原子または硫黄原子と置き換わってもよいC2～5アルキレン基(該C2～5アルキレン基は、置換基で置換されていてもよい)、または(2)1つの酸素原子、窒素原子または硫黄原子と置き換わってもよいC2～5アルケニレン基(該C2～5アルケニレン基は、置換基で置換されていてもよい)を； $R^3$ は、(1)ハロゲン原子、(2)C1～6アルキル基、(3)C1～6アルコキシ基、(4)水酸基、(5)トリハロメチル基、(6)シアノ基、(7)フェニル基、(8)ピリジル基、(9)ニトロ基、(10) $-NR^6R^7$ 基、(11) $-OR^8$ で置換されたC1～4アルキル基、または(12)酸化されたC1～6アルキル基を； $R^6$ および $R^7$ は、それぞれ独立して、水素原子またはC1～4アルキル基を； $R^8$ は、C1～4アルキル基、フェニル基、またはピリジル基を； $R^4$ は、(1)水素原子、(2)C1～6アルキル基、(3)ベンジル基、または(4)酸化されたC1～6アルキル基を； $R^5$ は、(1)C1～6アルキル基、(2)C1～10アルコキシ基、(3)C1～6アルコキシ基で置換されたC1～6アルキル基、(4)ハロゲン原子、(5)水酸基、(6)トリハロメチル基、(7)ニトロ基、(8) $-NR^9R^{10}$ 基、(9)フェニル基、(10)フェノキシ基、(11)オキソ基、(12)C2～6アシル基、(13)シアノ基、(14) $-SO_2R^{11}$ 基、または(15)酸化されたC1～6アルキル基を； $R^9$ および $R^{10}$ は、それぞれ独立して、水素原子またはC1～4アルキル基を； $R^{11}$ は、C1～6アルキル基を；

【化2】

は、C5～12の単環もしくは二環の炭素環、または5～12員の単環もしくは二環の複

出証特2004-3085277

素環を；Gは、(1)窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる0～2個のヘテロ原子を含むC1～6アルキレン基、(2)窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる0～2個のヘテロ原子を含むC2～6アルケニレン基、または(3)窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる0～2個のヘテロ原子を含むC2～6アルキニレン基を；

## 【化3】

J

は、C5～12の単環もしくは二環の炭素環、または5～12員の单環もしくは二環の複素環を；mは、0または1～4の整数を；nは、0または1～4の整数を；iは、0または1～11の整数を表わす（ただし、mが2以上を表わすとき、R<sup>2</sup>は同じでも異なってもよく、nが2以上を表わすとき、R<sup>3</sup>は同じでも異なってもよく、iが2以上を表わすとき、R<sup>5</sup>は同じでも異なってもよい。）。ただし、R<sup>1,2</sup>とR<sup>1,3</sup>が同時に水素を表わす場合は、(1) (3-((2,3-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-4-フルオロフェニル)酢酸、(2) (4-クロロ-3-((2,3-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(3) (4-クロロ-3-((2,6-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(4) (4-クロロ-3-((5-クロロ-2-フルオロ-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(5) (4-クロロ-3-((2,5-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(6) (4-クロロ-3-((2-フルオロ-5-メチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(7) (4-クロロ-3-((2,5-ジフルオロ-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(8) (3-((2,3-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(9) (3-((2,3-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-5-メチルフェニル)酢酸、(10) (3-((2,3-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(11) (3-((2,6-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(12) (3-((2,6-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-5-メチルフェニル)酢酸、(13) (5-((2,6-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-2-フルオロフェニル)酢酸、(14) (5-((2,5-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-2-メチルフェニル)酢酸、(15) (5-((2,5-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-2-フルオロフェニル)酢酸、(16) (3-((2,5-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(17)

7) (5-((2,3-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-2-フルオロフェニル)酢酸、(18) (5-((2,3-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-2-メチルフェニル)酢酸、(19) (5-((2,6-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-2-メチルフェニル)酢酸、(20) (3-((2,6-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-4-メチルフェニル)酢酸、(21) (3-((2,6-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-4-フルオロフェニル)酢酸、(22) (3-((2,5-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-4-フルオロフェニル)酢酸、(23) (3-((2,5-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-4-メチルフェニル)酢酸、(24) (3-((2,5-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-5-メチルフェニル)酢酸、(25) (4-クロロ-3-(4-((2R)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イルメトキシ)-2,6-ジメチルベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(26) (2-クロロ-5-((2,3-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(27) (2-クロロ-5-((2,6-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(28) (2-クロロ-5-((2,5-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(29) (4-クロロ-3-(4-((3R)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イルメトキシ)-2,6-ジメチルベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(30) (4-クロロ-3-(2,6-ジメチル-4-((3R)-5-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(31) (4-クロロ-3-(4-((2S)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イルメトキシ)-2,6-ジメチルベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、および(32) (3-(4-((1,3-ベンゾジオキソール-2-イルメトキシ)-2,6-ジメチルベンゾイル)アミノ)-4-クロロフェニル)酢酸である群から選ばれる化合物である。)で示される化合物、その薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

【請求項2】

【化4】



が、

【化5】



(基中、

## 【化6】



はC5～6の飽和炭素環、または1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～6員の飽和複素環を；

## 【化7】



はC5～6の炭素環、または1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～6員の複素環を；

## 【化8】

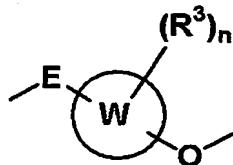
は単結合または二重結合を；その他の記号は請求項1と同じ意味を表わす。)である請求項1記載の化合物。

## 【請求項3】

nが2～4の整数である請求項2記載の化合物。

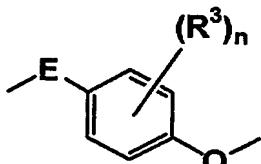
## 【請求項4】

## 【化9】



が、

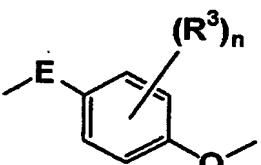
## 【化10】



(基中、すべての記号は請求項1と同じ意味を表わす。)である請求項3記載の化合物。

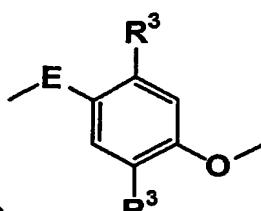
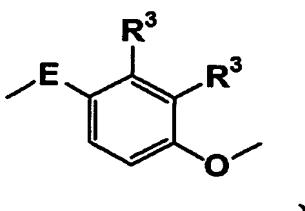
## 【請求項5】

## 【化11】

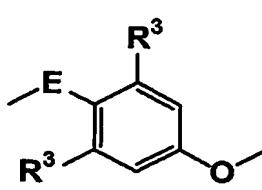


が、

## 【化12】



または



(基中、すべての記号は請求項1と同じ意味を表わす。)である請求項4記載の化合物。

## 【請求項6】

$R^3$  が、それぞれ独立して(1)ハロゲン原子、(2)C 1～6 アルキル基、(3)C 1～6 アルコキシ基、または(4)トリハロメチル基である請求項 5 記載の化合物。

【請求項 7】

$R^{1\ 2}$  および  $R^{1\ 3}$  が、それぞれ独立して、(1)C 1～4 アルキル基、(2)ハロゲン原子、(3)保護されていてもよい水酸基、または(4)水素原子を表わすか（ただし、 $R^{1\ 2}$  と  $R^{1\ 3}$  は同時に水素原子を表さない）、 $R^{1\ 2}$  と  $R^{1\ 3}$  が一緒になって、(1)オキソ基、または(2)1 つの酸素原子、窒素原子または硫黄原子と置き換わってもよいC 2～5 アルケン基（該C 2～5 アルケン基は、置換基で置換されていてもよい）である請求項 2 記載の化合物。

【請求項 8】

請求項 1 に記載の化合物を含有する医薬組成物。

【請求項 9】

D P 受容体介在性疾患の予防および／または治療剤である請求項 7 記載の組成物。

【請求項 10】

さらに抗ヒスタミン剤、メディエーター遊離抑制薬、トロンボキサン合成酵素阻害剤、トロンボキサン A 2 受容体拮抗剤、ロイコトリエン受容体拮抗剤、ステロイド剤、 $\alpha$  アドレナリン受容体刺激剤、キサンチン誘導体、抗コリン剤、および一酸化窒素合成酵素阻害剤から選ばれる 1 種または 2 種以上の剤とを組み合わせてなる請求項 9 記載の組成物。

【請求項 11】

アレルギー性疾患、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、アナフィラキシーショック、気道収縮、蕁麻疹、湿疹、にきび、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、副鼻腔炎、片頭痛、鼻茸、過敏性血管炎、好酸球增多症、接触性皮膚炎、痒みを伴う疾患、痒みに伴う行動により二次的に発生する疾患、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血再灌流障害、脳血管障害、自己免疫疾患、脳外傷、肝障害、移植片拒絶、慢性関節リウマチ、胸膜炎、変形性関節症、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、間質性膀胱炎、筋ジストロフィー、多発性筋炎、多発性硬化症、睡眠障害、または血小板凝集に関する疾患の予防および／または治療剤である請求項 9 記載の組成物。

【請求項 12】

アレルギー性疾患が、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、または食物アレルギーである請求項 11 記載の組成物。

【請求項 13】

医薬品の製造における請求項 1 記載の化合物の使用。

【請求項 14】

D P 受容体介在性疾患の予防および／または治療のための医薬の製造における請求項 13 記載の使用。

【請求項 15】

アレルギー性疾患、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、アナフィラキシーショック、気道収縮、蕁麻疹、湿疹、にきび、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、副鼻腔炎、片頭痛、鼻茸、過敏性血管炎、好酸球增多症、接触性皮膚炎、痒みを伴う疾患、痒みに伴う行動により二次的に発生する疾患、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血再灌流障害、脳血管障害、自己免疫疾患、脳外傷、肝障害、移植片拒絶、慢性関節リウマチ、胸膜炎、変形性関節症、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、間質性膀胱炎、筋ジストロフィー、多発性筋炎、多発性硬化症、睡眠障害、または血小板凝集に関する疾患の予防および／または治療のための医薬の製造における請求項 14 記載の使用。

【請求項 16】

アレルギー性疾患が、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、または食物アレルギーである請求項 15 記載の使用。

【請求項 17】

請求項 1 記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする D P 受容体介在性疾患の予防および／または治療方法。

**【請求項18】**

D P受容体が介在する疾患がアレルギー性疾患、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、アナフィラキシーショック、気道収縮、蕁麻疹、湿疹、にきび、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、副鼻腔炎、片頭痛、鼻茸、過敏性血管炎、好酸球增多症、接触性皮膚炎、痒みを伴う疾患、痒みに伴う行動により二次的に発生する疾患、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血再灌流障害、脳血管障害、自己免疫疾患、脳外傷、肝障害、移植片拒絶、慢性関節リウマチ、胸膜炎、変形性関節症、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、間質性膀胱炎、筋ジストロフィー、多発性筋炎、多発性硬化症、睡眠障害、または血小板凝集に関する疾患である請求項17記載の予防および／または治療方法。

**【請求項19】**

アレルギー性疾患が、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、または食物アレルギーである請求項18記載の予防および／または治療方法。

## 【書類名】明細書

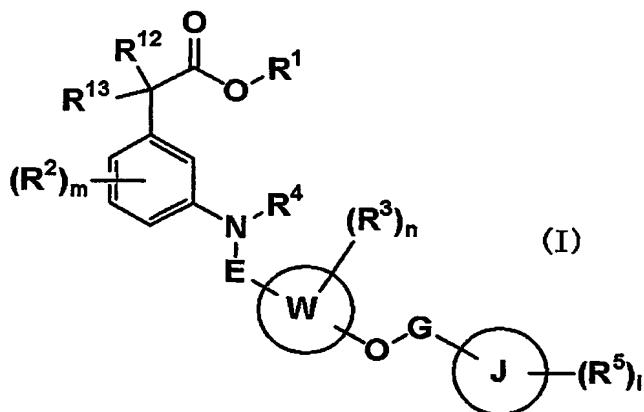
【発明の名称】カルボン酸化合物およびその化合物を有効成分として含有する薬剤

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明はカルボン酸化合物に関する。さらに詳しく言えば、本発明は

- (1) 一般式 (I)



## 【0002】

(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示されるカルボン酸化合物、その塩、およびそれらのプロドラッグ、

- (2) それらの製造方法、および

- (3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

## 【背景技術】

## 【0003】

プロスタグランジンD<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub> と略記する。) は、アラキドン酸カスケードの中の代謝産物として知られており、アレルギー疾患、例えばアレルギー性鼻炎、気管支喘息、アレルギー性結膜炎などに関与する化学伝達物質のひとつと考えられている。PGD<sub>2</sub> は主として肥満細胞から產生・遊離され、遊離されたPGD<sub>2</sub> は気管支収縮、血管透過性亢進、血管拡張または収縮、粘液分泌促進、血小板凝集阻害作用などを示すことが知られている。PGD<sub>2</sub> はインビボ (in vivo) においても気道収縮や鼻閉症状を誘起することが報告されており、全身性マストサイトーシス (肥満細胞症) 患者、鼻アレルギー患者、気管支喘息患者、アトピー性皮膚炎患者、蕁麻疹患者などの病態局所でPGD<sub>2</sub> 量の増加が認められている (N Engl J Med 1980; 303: 1400-4、Am Rev Respir Dis 1983; 128: 597-602、J Allergy Clin Immunol 1991; 88: 33-42、Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1987; 113: 179-83、J Allergy Clin Immunol 1988; 82: 869-77、J Immunol 1991; 146: 671-6、J Allergy Clin Immunol 1989; 83: 905-12、N Engl J Med 1986; 315: 800-4、Am Rev Respir Dis 1990; 142: 126-32、J Allergy Clin Immunol 1991; 87: 540-8、J Allergy Clin Immunol 1986; 78: 458-61)。また、PGD<sub>2</sub> は神経活動、特に睡眠、ホルモン分泌、疼痛に関与しているとされている。さらに、血小板凝集、グリコーゲン代謝、眼圧調整などにも関与しているとの報告もある。

## 【0004】

PGD<sub>2</sub> は、その受容体のひとつであるDP受容体に結合することにより、その作用を發揮する。DP受容体拮抗薬は、その受容体に結合し、拮抗するため、アレルギー性疾患 (例えば、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、食物アレルギーなど)、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、アナフィラキシーショック、気道収縮、蕁麻疹、湿疹、にきび、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、副鼻腔炎、片頭痛、鼻茸、過敏性血管炎、好酸球增多症、接触性皮膚炎、痒みを伴う疾患 (例えば、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、接触性皮膚炎など)、痒みに伴う行動 (引っかき行動、殴打など) により二次的に発生する疾患

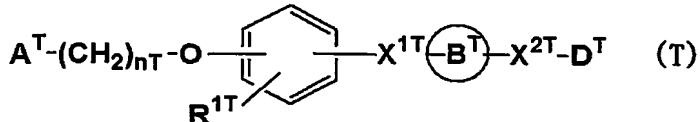
(例えば白内障、網膜剥離、炎症、感染、睡眠障害など)、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血再灌流障害、脳血管障害、自己免疫疾患、脳外傷、肝障害、移植片拒絶、慢性関節リウマチ、胸膜炎、変形性関節症、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、間質性膀胱炎、筋ジストロフィー、多発性筋炎、多発性硬化症等の疾患の予防および/または治療に有用であると考えられている。また、睡眠、血小板凝集にも関わっており、これらの疾患にも有用であると考えられる。

## 【0005】

例えば、特許文献1には、一般式 (T)

## 【0006】

## 【化1】



## 【0007】

(式中、 $\text{A}^T$  は水素原子、フェニル基またはフェノキシ基を表わし、 $n\text{T}$  は3から10の整数を表わし、 $\text{R}^1\text{T}$  は、水素原子または低級アルコキシ基を表わし、 $\text{X}^1\text{T}$  は $-\text{CH}_2 - \text{Y}^1\text{T} -$  (基中、 $\text{Y}^1\text{T}$  は $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{NH}-$ を表わす。)、 $-\text{CO}-\text{Y}^2\text{T} -$  (基中、 $\text{Y}^2\text{T}$  は $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{NH}-$ を表わす。) 等を表わし、

## 【0008】

## 【化2】

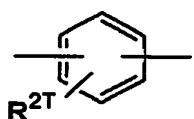


## 【0009】

は式

## 【0010】

## 【化3】



## 【0011】

で示される基等を表わし、 $\text{R}^2\text{T}$  は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、低級アルコキシ基、シアノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基または $-\text{NR}^4\text{T}\text{R}^5\text{T}$  で示される基等を表わし、 $\text{X}^2\text{T}$  は式 $-\text{Y}^3\text{T} - \text{Y}^4\text{T} -$  (基中、 $\text{Y}^3\text{T}$  は単結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{NH}-$ を表わし、 $\text{Y}^4\text{T}$  は途中硫黄原子で中断されてもよいC1~6アルキレン基を表わす。) 等を表わし、 $\text{D}^T$  はカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基等を表わす。) で示される化合物が、SRS-A (Slow reacting substance of anaphylaxis) 拮抗薬として有用であることが記載されている。

## 【0012】

【特許文献1】国際公開第86/05779号パンフレット  
【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0013】

プロスタグランジン受容体には、サブタイプを含め多くの受容体が存在しており、それぞれ異なった薬理作用を有している。そこで、DP受容体に対して特異的に結合し、他のプロスタグランジン受容体に対し結合が弱い新規な化合物を見出しができれば、他の作用を発現しないため、副作用の少ない薬剤となる可能性があり、このような薬剤を見出

すことが求められている。

【課題を解決するための手段】

【0014】

本発明者らは、DP受容体に特異的に結合し、拮抗する化合物を見出すべく、鋭意研究した結果、一般式(I)で示されるカルボン酸化合物がこの課題を達成することを見出し、本発明を完成した。

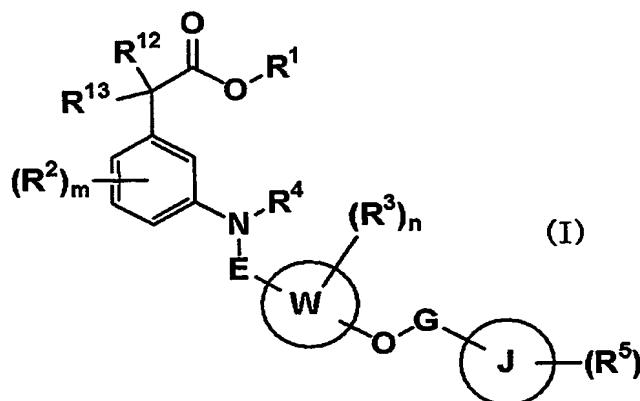
【0015】

すなわち、本発明は、

(1) 一般式(I)

【0016】

【化4】



【0017】

(式中、R<sup>1~2</sup>およびR<sup>1~3</sup>は、それぞれ独立して、(1)酸化されていてもよいC1~4アルキル基、(2)ハロゲン原子、(3)トリハロメチル基、(4)保護されていてもよい水酸基、(5)保護されていてもよいアミノ基、(6)置換されていてもよいフェニル基、(7)置換されていてもよいピリジル基、または(8)水素原子を表わすか(ただし、R<sup>1~2</sup>とR<sup>1~3</sup>は同時に水素原子を表さない)、R<sup>1~2</sup>とR<sup>1~3</sup>が一緒になって、(1)オキソ基、(2)1つの酸素原子、窒素原子または硫黄原子と置き換わってもよいC2~5アルキレン基(該C2~5アルキレン基は、置換基で置換されていてもよい)、または(3)置換されていてもよいC1~6アルキリデン基を；R<sup>1</sup>は、(1)水素原子、(2)C1~4アルキル基、(3)C2~4アルケニル基、または(4)ベンジル基を；Eは、-CO-、-SO<sub>2</sub>-、または-CH<sub>2</sub>-を；R<sup>2</sup>は、(1)ハロゲン原子、(2)C1~6アルキル基、(3)C1~6アルコキシ基、(4)水酸基、(5)トリハロメチル基、(6)シアノ基、(7)フェニル基、(8)ピリジル基、(9)ニトロ基、(10)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>基、(11)-OR<sup>8</sup>で置換されたC1~4アルキル基、または(12)酸化されたC1~6アルキル基を表わすか、隣接する炭素原子に置換する2つのR<sup>2</sup>が一緒になって、(1)1つの酸素原子、窒素原子または硫黄原子と置き換わってもよいC2~5アルキレン基(該C2~5アルキレン基は、置換基で置換されていてもよい)、または(2)1つの酸素原子、窒素原子または硫黄原子と置き換わってもよいC2~5アルケニレン基(該C2~5アルケニレン基は、置換基で置換されていてもよい)を；R<sup>3</sup>は、(1)ハロゲン原子、(2)C1~6アルキル基、(3)C1~6アルコキシ基、(4)水酸基、(5)トリハロメチル基、(6)シアノ基、(7)フェニル基、(8)ピリジル基、(9)ニトロ基、(10)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>基、(11)-OR<sup>8</sup>で置換されたC1~4アルキル基、または(12)酸化されたC1~6アルキル基を；R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、それぞれ独立して、水素原子またはC1~4アルキル基を；R<sup>8</sup>は、C1~4アルキル基、フェニル基、またはピリジル基を；R<sup>4</sup>は、(1)水素原子、(2)C1~6アルキル基、(3)ベンジル基、または(4)酸化されたC1~6アルキル基を；R<sup>5</sup>は、(1)C1~6アルキル基、(2)C1~10アルコキシ基、(3)C1~6アルコキシ基で置換されたC1~6アルキル基、(4)ハロゲン原子、(5)水酸基、(6)トリハロメチル基、(7)ニトロ基、(8)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>基、(9)フェニル基、(10)フェノキ

シ基、(11)オキソ基、(12)C 2～6 アシリル基、(13)シアノ基、(14)-SO<sub>2</sub>R<sup>1-1</sup> 基、または(15)酸化されたC 1～6 アルキル基を；R<sup>9</sup> およびR<sup>1-0</sup> は、それぞれ独立して、水素原子またはC 1～4 アルキル基を；R<sup>1-1</sup> は、C 1～6 アルキル基を；

[0018]

【化.5】

W

[0019]

は、C 5～12の単環もしくは二環の炭素環、または5～12員の単環もしくは二環の複素環を；Gは、(1)窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる0～2個のヘテロ原子を含むC 1～6アルキレン基、(2)窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる0～2個のヘテロ原子を含むC 2～6アルケニレン基、または(3)窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる0～2個のヘテロ原子を含むC 2～6アルキニレン基を；

[0 0 2 0]

【化6】

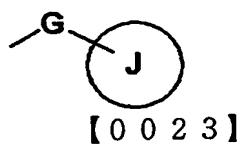
J

[0021]

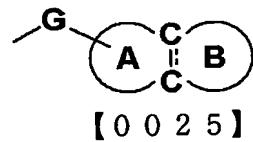
は、C 5～12 の单環もしくは二環の炭素環、または5～12員の单環もしくは二環の複素環を；mは、0または1～4の整数を；nは、0または1～4の整数を；iは、0または1～11の整数を表わす（ただし、mが2以上を表わすとき、R<sup>2</sup>は同じでも異なってもよく、nが2以上を表わすとき、R<sup>3</sup>は同じでも異なってもよく、iが2以上を表わすとき、R<sup>5</sup>は同じでも異なってもよい。）。ただし、R<sup>1～2</sup>とR<sup>1～3</sup>が同時に水素を表わす場合は、(1) (3-((2,3-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-4-フルオロフェニル)酢酸、(2) (4-クロロ-3-((2,3-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(3) (4-クロロ-3-((2,6-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(4) (4-クロロ-3-((5-クロロ-2-フルオロ-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(5) (4-クロロ-3-((2,5-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(6) (4-クロロ-3-((2-フルオロ-5-メチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(7) (4-クロロ-3-((2,5-ジフルオロ-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(8) (3-((2,3-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(9) (3-((2,3-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-5-メチルフェニル)酢酸、(10) (3-((2,3-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(11) (3-((2,6-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ペ

ンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(12) (3-( (2, 6-ジメチル-4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -5-メチルフェニル) 酢酸、(13) (5-((2, 6-ジメチル-4-(( (2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -2-フルオロフェニル) 酢酸、(14) (5-((2, 5-ジメチル-4-(( (2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -2-フルオロフェニル) 酢酸、(15) (5-((2, 5-ジメチル-4-(( (2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -2-フルオロフェニル) 酢酸、(16) (3-((2, 5-ジメチル-4-(( (2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -2-フルオロフェニル) 酢酸、(17) (5-((2, 3-ジメチル-4-(( (2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(18) (5-((2, 3-ジメチル-4-(( (2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -2-フルオロフェニル) 酢酸、(19) (5-((2, 6-ジメチル-4-(( (2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -2-メチルフェニル) 酢酸、(20) (3-((2, 6-ジメチル-4-(( (2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -4-メチルフェニル) 酢酸、(21) (3-((2, 6-ジメチル-4-(( (2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -4-フルオロフェニル) 酢酸、(22) (3-((2, 5-ジメチル-4-(( (2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -4-フルオロフェニル) 酢酸、(23) (3-((2, 5-ジメチル-4-(( (2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -4-メチルフェニル) 酢酸、(24) (3-((2, 5-ジメチル-4-(( (2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -5-メチルフェニル) 酢酸、(25) (4-クロロ-3-(4-((2R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イル) メトキシ)-2, 6-ジメチルベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(26) (2-クロロ-5-((2, 3-ジメチル-4-(( (2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(27) (2-クロロ-5-((2, 6-ジメチル-4-(( (2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(28) (2-クロロ-5-((2, 5-ジメチル-4-(( (2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(29) (4-クロロ-3-(4-((3R)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル) メトキシ)-2, 6-ジメチルベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(30) (4-クロロ-3-(2, 6-ジメチル-4-(( (3R)-5-メチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(31) (4-クロロ-3-(4-((2S)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル) メトキシ)-2, 6-ジメチルベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、および(32) (3-((4-((1, 3-ベンゾジオキソール-2-イル) メトキシ)-2, 6-ジメチルベンゾイル) アミノ) -4-クロロフェニル) 酢酸である群から選ばれる化合物である。) で示される化合物、その薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ、

(2)  
【0022】  
【化7】



が、  
【0024】  
【化8】



(基中、  
【0026】  
【化9】)



【0027】

はC5～6の飽和炭素環、または1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～6員の飽和複素環を；

【0028】  
【化10】



【0029】

はC5～6の炭素環、または1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～6員の複素環を；

【0030】  
【化11】

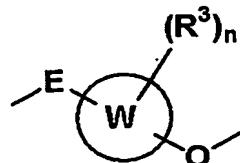
【0031】

は単結合または二重結合を；その他の記号は（1）と同じ意味を表わす。）である（1）記載の化合物、

（3） nが2～4の整数である（2）記載の化合物、

（4）

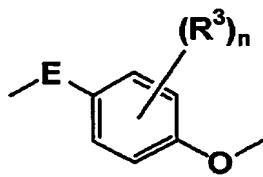
【0032】  
【化12】



【0033】

が、  
【0034】

## 【化13】

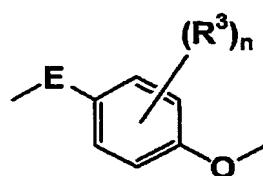


【0035】

(基中、すべての記号は(1)と同じ意味を表わす。)である(3)記載の化合物、  
(5)

【0036】

【化14】

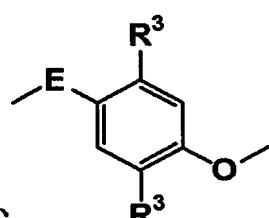
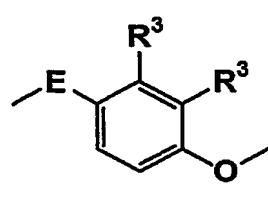


【0037】

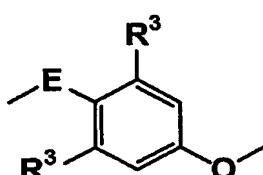
が、

【0038】

【化15】



または



【0039】

(基中、すべての記号は(1)と同じ意味を表わす。)である(4)記載の化合物、

(6) R<sup>3</sup>が、それぞれ独立して(1)ハロゲン原子、(2)C1～6アルキル基、(3)C1～6アルコキシ基、または(4)トリハロメチル基である(5)記載の化合物、

(7) R<sup>1</sup><sup>2</sup>およびR<sup>1</sup><sup>3</sup>が、それぞれ独立して、(1)C1～4アルキル基、(2)ハロゲン原子、(3)保護されていてもよい水酸基、または(4)水素原子を表わすか(ただし、R<sup>1</sup><sup>2</sup>とR<sup>1</sup><sup>3</sup>は同時に水素原子を表さない)、R<sup>1</sup><sup>2</sup>とR<sup>1</sup><sup>3</sup>が一緒になって、(1)オキソ基、または(2)1つの酸素原子、窒素原子または硫黄原子と置き換わってもよいC2～5アルキレン基(該C2～5アルキレン基は、置換基で置換されていてもよい)である(2)記載の化合物、

(8) (1)に記載の化合物を含有する医薬組成物、

(9) DP受容体介在性疾患の予防および/または治療剤である(7)記載の組成物

(10) さらに抗ヒスタミン剤、メディエーター遊離抑制薬、トロンボキサン合成酵素阻害剤、トロンボキサンA2受容体拮抗剤、ロイコトリエン受容体拮抗剤、ステロイド剤、αアドレナリン受容体刺激剤、キサンチン誘導体、抗コリン剤、および一酸化窒素合成酵素阻害剤から選ばれる1種または2種以上の剤とを組み合わせてなる(9)記載の組成物、

(11) アレルギー性疾患、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、アナフィラキシーショック、気道収縮、蕁麻疹、湿疹、にきび、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、副鼻腔炎、片頭痛、鼻茸、過敏性血管炎、好酸球增多症、接触性皮膚炎、痒みを伴う疾患、痒みに伴う行動により二次的に発生する疾患、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血再灌流障害、脳血管障害、自己免疫疾患、脳外傷、肝障害、移植片拒絶、慢性関節リウマチ、胸膜炎、変形性関節症、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、間質性膀胱

炎、筋ジストロフィー、多発性筋炎、多発性硬化症、睡眠障害、または血小板凝集に関する疾患の予防および／または治療剤である（9）記載の組成物、

（12）アレルギー性疾患が、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、または食物アレルギーである（11）記載の組成物、

（13）医薬品の製造における（1）記載の化合物の使用、

（14）D P受容体介在性疾患の予防および／または治療のための医薬の製造における（13）記載の使用、

（15）アレルギー性疾患、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、アナフィラキシーショック、気道収縮、蕁麻疹、湿疹、にきび、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、副鼻腔炎、片頭痛、鼻茸、過敏性血管炎、好酸球增多症、接触性皮膚炎、痒みを伴う疾患、痒みに伴う行動により二次的に発生する疾患、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血再灌流障害、脳血管障害、自己免疫疾患、脳外傷、肝障害、移植片拒絶、慢性関節リウマチ、胸膜炎、変形性関節症、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、間質性膀胱炎、筋ジストロフィー、多発性筋炎、多発性硬化症、睡眠障害、または血小板凝集に関する疾患の予防および／または治療のための医薬の製造における（14）記載の使用、

（16）アレルギー性疾患が、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、または食物アレルギーである（15）記載の使用、

（17）（1）記載の化合物の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とするD P受容体介在性疾患の予防および／または治療方法、

（18）D P受容体が介在する疾患がアレルギー性疾患、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、アナフィラキシーショック、気道収縮、蕁麻疹、湿疹、にきび、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、副鼻腔炎、片頭痛、鼻茸、過敏性血管炎、好酸球增多症、接触性皮膚炎、痒みを伴う疾患、痒みに伴う行動により二次的に発生する疾患、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血再灌流障害、脳血管障害、自己免疫疾患、脳外傷、肝障害、移植片拒絶、慢性関節リウマチ、胸膜炎、変形性関節症、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、間質性膀胱炎、筋ジストロフィー、多発性筋炎、多発性硬化症、睡眠障害、または血小板凝集に関する疾患である（17）記載の予防および／または治療方法、および

（19）アレルギー性疾患が、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、または食物アレルギーである（18）記載の予防および／または治療方法に関する。

#### 【0040】

本明細書中、C 1～4 アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルのC 1～4 の直鎖状または分枝状アルキル基が挙げられる。

#### 【0041】

本明細書中、C 1～6 アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル基のC 1～6 の直鎖状または分枝状アルキル基が挙げられる。

#### 【0042】

本明細書中、C 2～4 アルケニル基としては、エテニル、プロペニル、ブテニル基のC 2～4 の直鎖状または分枝状アルケニル基が挙げられる。

#### 【0043】

本明細書中、C 1～6 アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ基のC 1～6 の直鎖状または分枝状アルコキシ基が挙げられる。

#### 【0044】

本明細書中、C 1～10 アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イ

ソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ基のC 1～10の直鎖状または分枝状アルコキシ基が挙げられる。

#### 【0045】

本明細書中、C 2～6アシル基としては、エタノイル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル、ペンタノイル、2-メチルブタノイル、3-メチルブタノイル、ヘキサノイル、2-メチルペンタノイル、3-メチルペンタノイル、4-メチルペンタノイル、2-エチルブタノイル、2, 3-ジメチルブタノイル基のC 1～6の直鎖状または分枝状アシル基が挙げられる。

#### 【0046】

本明細書中、ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子が挙げられる。

#### 【0047】

本明細書中、トリハロメチル基としては、3個のハロゲン原子で置換されたメチル基が挙げられる。

#### 【0048】

本明細書中、C 1～4アルキレン基としては、メチレン、エチレン、プロピレン、インプロピレン、ブチレン、イソブチレン基等のC 1～4の直鎖状または分枝状アルキレン基が挙げられる。

#### 【0049】

本明細書中、C 2～4アルケニレン基としては、ビニレン、プロペニレン、1-または2-ブテニレン、ブタジエニレン基等のC 2～4の直鎖状または分枝状アルケニレン基が挙げられる。

#### 【0050】

本明細書中、C 2～4アルキニレン基としては、エチニレン、1-または2-プロピニレン、1-または2-ブチニレン基等のC 2～4の直鎖状または分枝状アルキニレン基が挙げられる。

#### 【0051】

本明細書中、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子から選ばれる0～2個のヘテロ原子を含むC 1～6アルキレン基としては、メチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、ブチレン、イソブチレン、ペンチレン、ヘキシレン基等のC 1～6の直鎖状または分枝状アルキレン基、またはメチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、ブチレン、イソブチレン、ペンチレン、ヘキシレン基中の1もしくは2個の炭素原子が窒素原子（該窒素原子の残る結合手は、水素原子、C 1～6アルキル基、C 2～6アシル基、またはC 1～6アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）と結合する。）、酸素原子、および硫黄原子から選ばれる1もしくは2個のヘテロ原子に置き換わっているC 1～6アルキレン基、例えば、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-、-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-NH-、-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-S-基等の窒素原子、酸素原子、および硫黄原子から選ばれる1～2個のヘテロ原子を含むC 1～6の直鎖状または分枝状アルキレン基が挙げられる。ただし、隣接する-O-基と結合するのはアルキレン基中の炭素原子である。

#### 【0052】

本明細書中、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子から選ばれる0～2個のヘテロ原子を含むC 2～6アルケニレン基としては、ビニレン、プロペニレン、1-または2-ブテニレン、ブタジエニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン基等のC 2～6の直鎖状または分枝状アルケニレン基、またはビニレン、プロペニレン、1-または2-ブテニレン、ブタジエニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン基中の1もしくは2個の炭素原子が窒素原子（

該窒素原子の残る結合手は、水素原子、C1～6アルキル基、C2～6アシル基、またはC1～6アルコキカルボニル基（例えば、メトキカルボニル、エトキカルボニル、tert-ブトキカルボニル等）と結合する。）、酸素原子、および硫黄原子から選ばれる1もしくは2個のヘテロ原子に置き換わっているC2～6アルケニレン基、例えば、-C=CH-NH-、-CH=CH-N(CH<sub>3</sub>)-、-CH=CH-O-、-CH=CH-S-、-CH=CH-CH<sub>2</sub>-NH-、-CH=CH-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-、-CH=CH-CH<sub>2</sub>-O-、-CH=CH-CH<sub>2</sub>-S-基の窒素原子、酸素原子、および硫黄原子から選ばれる1～2個のヘテロ原子を含むC2～6の直鎖状または分枝状アルケニレン基が挙げられる。ただし、隣接する-O-基と結合するのはアルキレン基中の炭素原子である。

#### 【0053】

本明細書中、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子から選ばれる0～2個のヘテロ原子を含むC2～6アルキニレン基としては、エチニレン、1-または2-プロピニレン、1-または2-ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン基等のC2～6の直鎖状または分枝状アルキニレン基、またはエチニレン、1-または2-プロピニレン、1-または2-ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン基へキセニレン基中の1もしくは2個の炭素原子が窒素原子（該窒素原子の残る結合手は、水素原子、C1～6アルキル基、C2～6アシル基、またはC1～6アルコキカルボニル基（例えば、メトキカルボニル、エトキカルボニル、tert-ブトキカルボニル等）と結合する。）、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1もしくは2個のヘテロ原子に置き換わっているC2～6アルキニレン基、例えば、-C≡C-NH-、-C≡C-N(CH<sub>3</sub>)-、-C≡C-O-、-C≡C-S-、-C≡C-CH<sub>2</sub>-NH-、-C≡C-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-、-C≡C-CH<sub>2</sub>-O-、-C≡C-CH<sub>2</sub>-S-基の窒素原子、酸素原子、および硫黄原子から選ばれる1～2個のヘテロ原子を含むC2～6の直鎖状または分枝状アルキニレン基が挙げられる。ただし、隣接する-O-基と結合するのはアルキレン基中の炭素原子である。

#### 【0054】

本明細書中、酸化されたC1～6アルキル基としては、1～3個の水酸基および／または1～3個のオキソ基で置換されたC1～6アルキル基が挙げられる。ただし、複数の水酸基および／またはオキソ基が結合する炭素原子は、末端炭素原子に限られる。具体的には、例えば、ヒドロキシメチル、ホルミル、カルボキシ、2-ヒドロキシエチル、2-オキソエチル、カルボキシメチル、1-ヒドロキシエチル、アセチル、3-ヒドロキシプロピル、3-オキソプロピル、2-カルボキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、2-オキソプロピル、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、4-ヒドロキシプロピル、4-オキソプロピル、3-カルボキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、3-オキソプロピル、3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、2-メチル-3-オキソプロピル、2-カルボキシプロピル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、3-ヒドロキシ-1-メチルプロピル、1-メチル-3-オキソプロピル、2-カルボキシ-1-メチルエチル、2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル、1-メチル-2-オキソプロピル、1-ヒドロキシ-1-メチルプロピル、1-ヒドロキシメチルプロピル、1-ホルミルプロピル、1-カルボキシプロピル、2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル、1, 1-ジメチル-2-オキソエチル、または1-カルボキシ-1-メチルエチル基等が挙げられる。

#### 【0055】

本明細書中、酸化されていてもよいC1～4アルキル基としては、1～3個の水酸基および／または1～3個のオキソ基で置換されていてもよいC1～4アルキル基が挙げられる。ただし、複数の水酸基および／またはオキソ基が結合する炭素原子は、末端炭素原子に限られる。具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルのC1～4の直鎖状または分枝状アルキル基、ヒドロキシメチル、ホルミル、カルボキシ、2-ヒドロキシエチル、2-オキソエチル、カルボキシメチル、1-ヒドロキシエチル、アセチル、3-ヒドロキシプロピル、3-オキソプロピル、2-カルボキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、2-オキソプロピル、

1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、4-ヒドロキシブチル、4-オキソブチル、3-カルボキシプロピル、3-ヒドロキシブチル、3-オキソブチル、3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、2-メチル-3-オキソプロピル、2-カルボキシプロピル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、3-ヒドロキシ-1-メチルプロピル、1-メチル-3-オキソプロピル、2-カルボキシ-1-メチルエチル、2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル、1-メチル-2-オキソプロピル、1-ヒドロキシ-1-メチルプロピル、1-ヒドロキシメチルプロピル、1-ホルミルプロピル、1-カルボキシプロピル、2-ヒドロキシ-1、1-ジメチルエチル、1、1-ジメチル-2-オキソエチル、または1-カルボキシ-1-メチルエチル基等が挙げられる。

### 【0056】

本明細書中、「保護されていてもよい水酸基」、および「保護されていてもよいアミノ基」における保護基としては、例えば、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい炭素環基、置換基を有していてもよい複素環基、アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC1～4アルキルスルホニル基等）、芳香環スルホニル基（例えば、フェニルスルホニル等のC6～10芳香環スルホニル基等）、アシリル基等が挙げられる。「置換基を有していてもよいアルキル基」のアルキル基としては、例えば、メチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペントデシル、ヘキサデシル、ヘptaデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコシル基等の直鎖状または分岐状のC1～20アルキル基等が挙げられる。ここで「置換基を有していてもよいアルキル基」の置換基としては、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、ニトロ基、アジド基、モノ-またはジ-C1～6アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、N-芳香環アミノ基（例えば、N-フェニルアミノ基等）、N-芳香環-N-アルキルアミノ基（例えば、N-フェニル-N-メチルアミノ基、N-フェニル-N-エチルアミノ基、N-フェニル-N-プロピルアミノ基、N-フェニル-N-ブチルアミノ基、N-フェニル-N-ペンチルアミノ基、N-フェニル-N-ヘキシルアミノ基等）、C1～6アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ヘキシルオキシ等）、C3～7シクロアルキル-C1～6アルコキシ基（例えば、シクロヘキシルメチルオキシ基、シクロペンチルエチルオキシ基等）、C3～7シクロアルキルオキシ基（例えば、シクロヘキシルオキシ基等）、C7～15アラルキルオキシ基（例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロピルオキシ、ナフチルメチルオキシ、ナフチルエチルオキシ等）、フェノキシ基、C1～6アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、C1～6アルキルカルボニルオキシ基（例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等）、C1～4アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）、ハロゲン原子（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC1～4アルキルスルホニル基等）、芳香環スルホニル基（例えば、フェニルスルホニル等のC6～10芳香環スルホニル基等）、アシリル基（例えば、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ピバロイル等のC1～6アルカノイル基、例えば、ベンゾイル等のC6～10芳香環カルボニル基等）等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし4個置換してもよい。「置換基を有していてもよい炭素環基」としての炭素環基としては、例えば、一部または全部が飽和されていてもよいC3～15の単環、二環または三環式芳香族性炭素環等が挙げられる。一部または全部が飽和されていてもよいC3～15の単環、二環または三環式芳香族性炭素環としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペントデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘptaジエン、シクロオクタジエン

シ、ベンゼン、ペンタレン、パーアドロペンタレン、アズレン、パーアドロアズレン、インデン、パーアドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーアドロナフタレン、ヘプタレン、パーアドロヘプタレン、ビフェニレン、a s-インダセン、s-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン環等が挙げられる。また、一部または全部が飽和されていてもよいC3～15の単環、二環または三環式芳香族性炭素環にはスピロ結合した二環式炭素環、および架橋した二環式炭素環も含まれ、例えば、スピロ[4.4]ノナン、スピロ[4.5]デカン、スピロ[5.5]ウンデカン、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.1]ヘプター2-エン、ビシクロ[3.1.1]ヘプタン、ビシクロ[3.1.1]ヘプター2-エン、ビシクロ[2.2.2]オクタン、ビシクロ[2.2.2]オクター2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン環等が挙げられる。ここで「置換基を有していてもよい炭素環基」としての置換基としては、C1～8アルキル基（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基等）、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、ニトロ基、モノーまたはジ-C1～6アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、C1～6アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ヘキシルオキシ等）、C1～6アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、C1～6アルキルカルボニルオキシ基（例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等）、C1～4アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）、ハロゲン原子（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、トリハロメチル基（例えば、トリフルオロメチル等）等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし4個置換していてもよい。「置換基を有していてもよい複素環基」の複素環としては、例えば、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1ないし5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式芳香族性複素環等が挙げられる。酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1ないし5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式芳香族性複素環のうち、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1ないし5個のヘテロ原子を含む、3～15員の単環、二環または三環式芳香族性複素環としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、ブテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、β-カルボリジン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチイン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン環等が挙げられる。酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1ないし5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式芳香族性複素環のうち、酸素原子、窒素原子または硫黄原子から選択される1ないし5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和された3～15員の単環、二環または三環式複素環としては、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリ

ン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーキドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーキドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーキドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーキドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーキドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーキドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーキドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーキドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーキドロチアゼピン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーキドロチアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジゼピン、ヒドロベンゾフラン、パーキドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーキドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーキドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーキドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーキドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーキドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーキドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーキドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーキドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーキドロキナゾリン、ジヒドロシノリン、テトラヒドロシノリン、パーキドロシノリン、パーキドロシノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーキドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーキドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーキドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーキドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーキドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフェン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、パーキドロジベンゾフラン、パーキドロジベンゾチオフェン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。ここで「置換基を有していてもよい複素環基」の置換基としては、C1～8アルキル基（例えば、メチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基等）、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、ニトロ基、モノーまたはジ-C1～6アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、C1～6アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ヘキシリオキシ等）、C1～6アルコキシカルボニル基（例えば、メトキ

シカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブロトキシカルボニル等)、C1～6アルキルカルボニルオキシ基(例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等)、C1～4アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等)、ハロゲン原子(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし4個置換していてもよい。「アシル基」としては、(1)置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基、(2)置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル基、(3)置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル基、(4)置換基を有していてもよい炭素環カルボニル基、(5)置換基を有していてもよい複素環カルボニル基が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし4個置換していてもよい。「置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基」における置換基を有していてもよいアルキルは、前記「置換基を有していてもよいアルキル基」と同じ意味を表わす。「置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル基」における置換基を有していてもよいアルケニル基としては、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等の直鎖状または分岐状のC2～20アルケニル基等が挙げられる。ここでアルケニル基の置換基は、前記「置換基を有していてもよいアルキル基」における置換基と同じ意味を表わす。「置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル基」における置換基を有していてもよいアルキニル基としては、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル等の直鎖状または分岐状のC2～20アルキニル基等が挙げられる。ここでアルキニル基の置換基は、前記「置換基を有していてもよいアルキル基」における置換基と同じ意味を表わす。「置換基を有していてもよい炭素環カルボニル基」における置換基を有していてもよい炭素環基は、前記「置換基を有していてもよい炭素環基」と同じ意味を表わす。「置換基を有していてもよい複素環カルボニル基」における置換基を有していてもよい複素環基は、前記「置換基を有していてもよい複素環基」と同じ意味を表わす。

### 【0057】

本明細書中、「置換されていてもよいフェニル基」の置換基としては、例えば、C1～8アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基等)、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、ニトロ基、モノーまたはジ-C1～6アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、C1～6アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ヘキシルオキシ等)、C1～6アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブロトキシカルボニル等)、C1～6アルキルカルボニルオキシ基(例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等)、C1～4アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等)、ハロゲン原子(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、トリハロメチル基(例えば、トリフルオロメチル等)等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし4個置換していてもよい。

### 【0058】

本明細書中、「置換されていてもよいピリジル基」の置換基としては、例えば、C1～8アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基等)、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、ニトロ基、モノーまたはジ-C1～6アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、C1～6アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ヘキシルオキシ等)、C1～6アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブロトキシカルボニル等)、C1～6アルキルカルボニルオキシ基(例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等)、C1～4アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等)、ハロゲン原子(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし4個置換していてもよい。

### 【0059】

本明細書中、1つの酸素原子、窒素原子または硫黄原子と置き換わってもよいC<sub>2</sub>～5アルキレン基としては、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、ブチレン、イソブチレン、ペンチレン基等のC<sub>2</sub>～5の直鎖状または分枝状アルキレン基、またはエチレン、プロピレン、イソプロピレン、ブチレン、イソブチレン、ペンチレン基中の1つの炭素原子が酸素原子、窒素原子、または硫黄原子に置き換わっているC<sub>2</sub>～5アルキレン基等が挙げられる。該窒素原子の残る結合手は、水素原子、C<sub>1</sub>～6アルキル基、C<sub>2</sub>～6アシル基、またはC<sub>1</sub>～6アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）と結合する。該C<sub>2</sub>～5アルキレン基は、置換基で置換されていてもよい。ここで、置換基としては、例えば、C<sub>1</sub>～8アルキル基（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基等）、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、ニトロ基、モノーまたはジ-C<sub>1</sub>～6アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、C<sub>1</sub>～6アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ヘキシルオキシ等）、C<sub>1</sub>～6アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、C<sub>1</sub>～6アルキルカルボニルオキシ基（例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等）、C<sub>1</sub>～4アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）、ハロゲン原子（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし4個置換してもよい。具体的には、例えば、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-、-O-CH<sub>2</sub>-、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-、-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-NH-CH<sub>2</sub>-、-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-、-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-、-N(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-N(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-N(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-、-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-S-CH<sub>2</sub>-、-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-、-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-基等が挙げられる。

#### 【0060】

本明細書中、1つの酸素原子、窒素原子または硫黄原子と置き換わってもよいC<sub>2</sub>～5アルケニレン基としては、ビニレン、プロペニレン、イソプロペニレン、ブテニレン、イソブテニレン、ペンテニレン基等のC<sub>2</sub>～5の直鎖状または分枝状アルケニレン基、またはビニレン、プロペニレン、イソプロペニレン、ブテニレン、イソブテニレン、ペンテニレン基中の1つの炭素原子が酸素原子、窒素原子、または硫黄原子に置き換わっているC<sub>2</sub>～5アルケニレン基等が挙げられる。該窒素原子の残る結合手は、水素原子、C<sub>1</sub>～6アルキル基、C<sub>2</sub>～6アシル基、またはC<sub>1</sub>～6アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）と結合する。該C<sub>2</sub>～5アルケニレン基は、置換基で置換されていてもよい。ここで、置換基としては、例えば、C<sub>1</sub>～8アルキル基（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基等）、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、ニトロ基、モノーまたはジ-C<sub>1</sub>～6アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、C<sub>1</sub>～6アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ヘキシルオキシ等）、C<sub>1</sub>～6アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、C<sub>1</sub>～6アルキルカルボニルオキシ基（例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等）、C<sub>1</sub>～4アルキ

ルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）、ハロゲン原子（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし4個置換していてもよい。具体的には、例えば、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=N-$ 、 $-CH=CH-NH-$ 、 $-CH=CH-S-$ 、 $-CH=CH-O-$ 、 $-N=CH-NH-$ 基等が挙げられる。

### 【0061】

本明細書中、「置換されていてもよいC1～6アルキリデン基」におけるC1～6アルキリデン基としては、例えば、メチリデン、エチリデン、プロピリデン、ブチリデン、ベンチリデン、ヘキシリデン基等が挙げられる。ここで「置換されていてもよいC1～6アルキリデン基」の置換基としては、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、ニトロ基、アジド基、モノーまたはジーC1～6アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、N-芳香環アミノ基（例えば、N-フェニルアミノ基等）、N-芳香環-N-アルキルアミノ基（例えば、N-フェニル-N-メチルアミノ基、N-フェニル-N-エチルアミノ基、N-フェニル-N-プロピルアミノ基、N-フェニル-N-ブチルアミノ基、N-フェニル-N-ペンチルアミノ基、N-フェニル-N-ヘキシルアミノ基等）、C1～6アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ヘキシルオキシ等）、C3～7シクロアルキル-C1～6アルコキシ基（例えば、シクロヘキシルメチルオキシ基、シクロペンチルエチルオキシ基等）、C3～7シクロアルキルオキシ基（例えば、シクロヘキシルオキシ基等）、C7～15アラルキルオキシ基（例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロピルオキシ、ナフチルメチルオキシ、ナフチルエチルオキシ等）、フェノキシ基、C1～6アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブロトキシカルボニル等）、C1～6アルキルカルボニルオキシ基（例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等）、C1～4アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）、ハロゲン原子（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC1～4アルキルスルホニル基等）、芳香環スルホニル基（例えば、フェニルスルホニル等のC6～10芳香環スルホニル基等）、アシル基（例えば、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ピバロイル等のC1～6アルカノイル基、例えば、ベンゾイル等のC6～10芳香環カルボニル基等）等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし4個置換していてもよい。

### 【0062】

本明細書中、C5～12の単環もしくは二環の炭素環としては、C5～12の単環もしくは二環の炭素環アリール、その一部または全部が飽和されている炭素環、例えば、シクロペタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペントン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーキドロペンタレン、アズレン、パーキドロアズレン、インデン、パーキドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーキドロナフタレンが挙げられる。

### 【0063】

本明細書中、5～12員の単環もしくは二環の複素環としては、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1～2個の硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む5～12員の単環もしくは二環の複素環アリール、その一部または全部が飽和されている複素環が挙げられる。例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジン、チアジン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾ

チアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキサン、ジオキサン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピンが挙げられる。

#### 【0064】

本明細書中、C5～6の飽和炭素環としては、シクロペンタンおよびシクロヘキサン環が挙げられる。

#### 【0065】

本明細書中、1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～6員の飽和複素環としては、例えば、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、パーヒドロピリミジン、パーヒドロピリダジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、テトラヒドロオキサジン、テトラヒドロチアジン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキサン、ジオキサン、ジオキサン環等が挙げられる。

#### 【0066】

本明細書中、C5～6の炭素環としては、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼン環等が挙げられる。

## 【0067】

本明細書中、1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～6員の複素環としては、例えば、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、ピラン、チオフェン、チオピラン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジン、チアジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキサン、ジオキサン環等が挙げられる。

## 【0068】

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、S体、 $\alpha$ 、 $\beta$ 配置、エナンチオマー、ジステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、L、d、l体）、互変異性体、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

## 【0069】

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号

## 【0070】

## 【化16】

## 【0071】

は紙面の向こう側（すなわち $\alpha$ -配置）に結合していることを表し、

## 【0072】

## 【化17】

## 【0073】

は紙面の手前側（すなわち $\beta$ -配置）に結合していることを表し、

## 【0074】

## 【化18】

## 【0075】

は $\alpha$ -配置、 $\beta$ -配置またはそれらの混合物であることを表し、

## 【0076】

## 【化19】

**【0077】**

は、 $\alpha$ -配置と $\beta$ -配置の混合物であることを表す。

**【0078】**

一般式(I)で示される化合物は、公知の方法で塩に変換される。塩としては薬学的に許容される塩が好ましい。

**【0079】**

塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、アミン塩、酸付加塩等が挙げられる。

**【0080】**

塩は、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属(カリウム、ナトリウム等)の塩、アルカリ土類金属(カルシウム、マグネシウム等)の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン(テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロヘンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等)の塩が挙げられる。

**【0081】**

酸付加塩は水溶性であることが好ましい。適当な酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

**【0082】**

一般式(I)で示される化合物およびそれらの塩は、溶媒和物に変換することもできる。

**【0083】**

溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系の溶媒(例えば、エタノール等)のような溶媒和物が挙げられる。

**【0084】**

一般式(I)で示される化合物のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により一般式(I)で示される化合物に変換する化合物をいう。一般式(I)で示される化合物のプロドラッグとしては、一般式(I)で示される化合物がアミノ基を有する場合、該アミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物(例、一般式(I)で示される化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ベンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など)；一般式(I)で示される化合物が水酸基を有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物(例、一般式(I)で示される化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、スマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など)；一般式(I)で示される化合物がカルボキシ基を有する場合、該カルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物(例、一般式(I)で示される化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、イソプロピルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシリオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など)；一般式(I)で示される化合物がカルボキシ基を有する場合、該カルボキシ基がヒドロキシメチル基と置き換わった化合物；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって製造することができる。また、一般式(I)で示される化合物のプロドラ

ッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。

【0085】

一般式(I)中、R<sup>1</sup>として好ましくは水素原子、C1～4アルキル基またはベンジルであり、より好ましくは水素原子またはC1～4アルキル基である。

【0086】

一般式(I)中、R<sup>2</sup>として好ましくはハロゲン原子、C1～6アルキル基、C1～6アルコキシ基、水酸基、トリハロメチル基、シアノ基、フェニル基、ピリジル基、ニトロ基、NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>基であり、より好ましくはハロゲン原子、C1～6アルキル基、C1～6アルコキシ基または水酸基である。

【0087】

一般式(I)中、R<sup>3</sup>として好ましくはハロゲン原子、C1～6アルキル基、C1～6アルコキシ基、水酸基、トリハロメチル基またはシアノ基であり、より好ましくはハロゲン原子、C1～6アルキル基、C1～6アルコキシ基またはトリハロメチル基である。

【0088】

一般式(I)中、R<sup>8</sup>として好ましくはC1～4アルキル基またはフェニル基である。

【0089】

一般式(I)中、R<sup>4</sup>として好ましくは水素原子、C1～4アルキル基またはベンジルであり、より好ましくは水素原子またはC1～4アルキル基である。

【0090】

一般式(I)中、R<sup>5</sup>として好ましくはC1～6アルキル基、C1～10アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、トリハロメチル基、フェニル基、またはシアノ基であり、より好ましくはC1～6アルキル基、C1～10アルコキシ基、またはハロゲン原子である。

【0091】

一般式(I)中、R<sup>1～2</sup>として好ましくは、C1～4アルキル基、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、または水素原子であり、より好ましくはC1～4アルキル基または水素原子である。

【0092】

一般式(I)中、R<sup>1～3</sup>として好ましくは、C1～4アルキル基、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、または水素原子であり、より好ましくはC1～4アルキル基または水素原子である。

【0093】

一般式(I)中、R<sup>1～2</sup>とR<sup>1～3</sup>が一緒になって表わす基として好ましくは、オキソ基、または1つの酸素原子、窒素原子または硫黄原子と置き換わってもよいC2～5アルキレン基であり、より好ましくは、オキソ基、エチレン基または-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-基である。

【0094】

一般式(I)中、

【0095】

【化20】

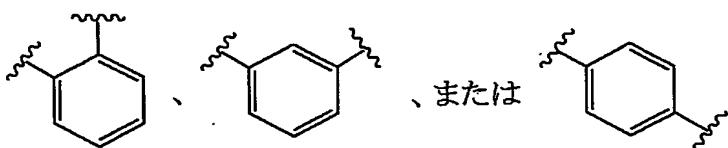
(W)

【0096】

として好ましい環は、C5～6の単環炭素環、または1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5～6員の単環複素環である。具体的に好ましい環としては、シクロヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、ピラン、チオフエン、チオピラン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピロリジン、イミダゾリジン、ピペリジン、ピペラジン環であり、ベンゼン、またはピリジン環がより好ましい。特に好ましくはC5～6の単環炭素環であり、具体的には

【0097】

【化21】



【0098】

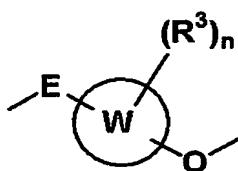
で表わされるベンゼン環である。

【0099】

一般式(I)中、

【0100】

【化22】

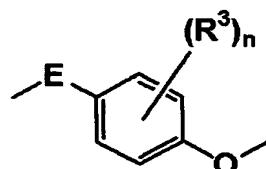


【0101】

として好ましくは、

【0102】

【化23】

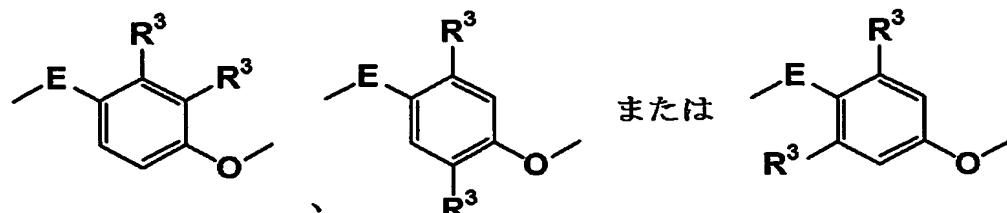


【0103】

(基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) であり、より好ましくは、

【0104】

【化24】



または

【0105】

(基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) である。

【0106】

一般式(I)中、Gとして好ましくは、(1)窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる0～2個のヘテロ原子を含むC1～6アルキレン基、(2)C2～6アルケニレン基、または(3)C2～6アルキニレン基であり、より好ましくは(1)窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる0～2個のヘテロ原子を含むC1～6アルキレン基、(2)C2～4アルケニレン基、または(3)C2～4アルキニレン基であり、特に好ましくは(1)C1～4アルキレン基、(2)C2～4アルケニレン基、または(3)C2～4アルキニレン基である。

【0107】

一般式(I)中、

【0108】

## 【化25】

J

【0109】

として好ましい環は、式

【0110】

【化26】



【0111】

(式中、

【0112】

【化27】



【0113】

は、C5～6の飽和炭素環、または1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～6員の飽和複素環を表わし、

【0114】

【化28】



【0115】

は、C5～6の炭素環、または1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～6員の複素環を表わす。)で表わされる環である。

【0116】

【化29】



【0117】

として好ましい環は、1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～6員の飽和複素環であり、より好ましくは1～2個の窒素原子および／または1～2個の酸素原子を含む5～6員の飽和複素環である。例えば、モルホリン、ジオキサン、オキサチアン、テトラヒドロフラン、ピロリジン、テトラヒドロオキサゾール(オキサゾリジン)、イミダゾリジン環が好ましく、特にモルホリン、テトラヒドロフラン、ピロリジン環が好ましい。

【0118】

【化30】



【0119】

として好ましい環は、C5～6の炭素環または1～2個の窒素原子および／または1～2個の酸素原子を含む5～6員の複素環であり、より好ましくはC5～6の炭素環または1～2個の窒素原子を含む5～6員の複素環である。例えば、シクロヘキサン、シクロヘキ

サン、シクロペントジエン、ベンゼン、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、オキサジン、ピペリジン、ピペラジン環が好ましく、より好ましくはシクロヘキサン、ベンゼン、ピリジン、ピラジン、ピリミジン環であり、特にベンゼン環が好ましい。

【0120】

【化31】

J

【0121】

として好ましくは、ジヒドロベンゾオキサジン、ベンゾジオキサン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾフランまたはインドリン環であり、より好ましくはジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾフラン、またはインドリン環であり、特にジヒドロベンゾオキサジンが好ましい。

【0122】

mとして好ましくは0、1または2である。

【0123】

nとして好ましくは2、3または4であり、より好ましくは2である。

【0124】

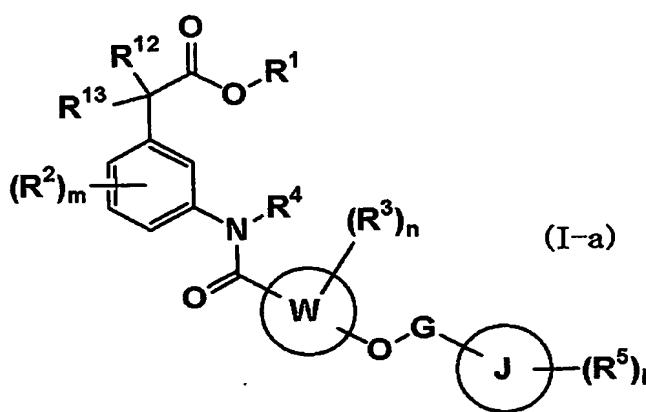
iとして好ましくは0または1～5の整数である。

【0125】

一般式(I)で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、一般式(I-a)

【0126】

【化32】

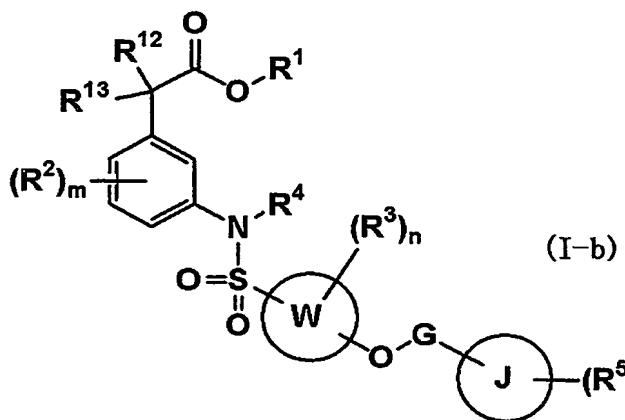


【0127】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、一般式(I-b)

【0128】

## 【化33】

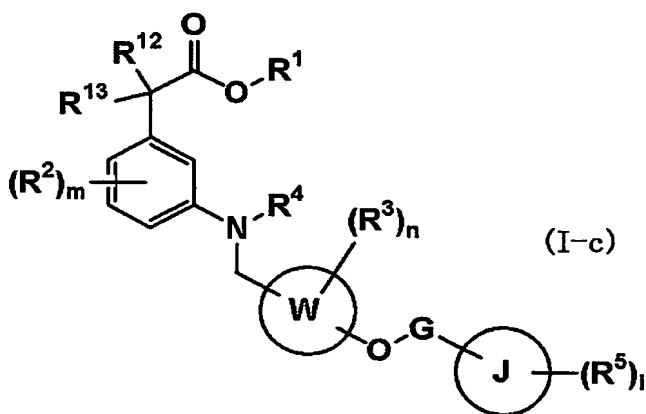


## 【0129】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、または一般式 (I-c)

## 【0130】

## 【化34】



## 【0131】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物が挙げられる。

## 【0132】

本発明の具体的な化合物としては、以下に示す化合物、実施例中に示す化合物、それらの薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が挙げられる。

## 【0133】

(3 - ((2, 5-ジメチル-4 - (((2S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(3 - ((2, 6-ジメチル-4 - (((2S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(3 - ((2, 3-ジメチル-4 - (((2S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(3 - ((2, 5-ジメチル-4 - (((2S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) - 4-フルオロフェニル) 酢酸、(3 - ((2, 6-ジメチル-4 - (((2S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) - 4-フルオロフェニル) 酢酸、(3 - ((2, 3-ジメチル-4 - (((2S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) - 4-フルオロフェニル) 酢酸、(4-クロロ-3 - ((2, 5-ジメチル-4 - (((2S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-



酢酸、(4-クロロ-3-((2,5-ジフルオロ-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(4-クロロ-3-((4-((2R)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イルメトキシ)-2,6-ジメチルベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(4-クロロ-3-((4-((3R)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イルメトキシ)-2,6-ジメチルベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(4-クロロ-3-((2,6-ジメチル-4-(((3R)-5-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(4-クロロ-3-((4-((2S)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イルメトキシ)-2,6-ジメチルベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(3-((4-(1,3-ベンゾジオキソール-2-イルメトキシ)-2,6-ジメチルベンゾイル)アミノ)-4-クロロフェニル)酢酸、(3-((4-((2S)-4,6-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)-2,6-ジフルオロベンゾイル)アミノ)-4-フルオロフェニル)酢酸、(3-((2,5-ジフルオロ-4-(((2S)-6-フルオロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-5-フルオロフェニル)酢酸、(5-((4-((2S)-6-クロロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)-2,3-ジフルオロベンゾイル)アミノ)-2-フルオロフェニル)酢酸、(4-クロロ-3-((2,6-ジクロロ-4-(((2S)-6-メトキシ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(3-((2,5-ジクロロ-4-(((2S)-4,7-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(2-クロロ-5-((2,3-ジクロロ-4-(((2S)-4,7-フルオロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(3-((4-((2S)-7-クロロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)-2-フルオロ-6-メチルベンゾイル)アミノ)-4-メチルフェニル)酢酸、(3-((2-フルオロ-4-(((2S)-7-メトキシ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-5-メチルベンゾイル)アミノ)-5-メチルフェニル)酢酸、(5-((2-フルオロ-3-メチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-2-メチルフェニル)酢酸、(3-((4-((2S)-4,6-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-4-フルオロフェニル)酢酸、(3-フルオロ-5-((3-フルオロ-4-(((2S)-6-フルオロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(5-((2-クロロ-4-(((2S)-6-クロロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)-6-メチルベンゾイル)アミノ)-2-フルオロフェニル)酢酸、(4-クロロ-3-((2-クロロ-4-(((2S)-6-メトキシ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)-5-メチルベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(3-クロロ-5-((2-クロロ-4-(((2S)-4,7-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)-3-メチルベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(2-クロロ-5-((5-クロロ-4-(((2S)-7-フルオロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(3-((3-クロロ-4-(((2S)-7-クロロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルベンゾイル)アミノ)-4-メチルフェニル)酢酸、(3-













ーイル) メトキシ) フェニル) スルホニル) アミノ) フェニル) 酢酸、 (3-((2, 5-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) フェニル) スルホニル) (メチル) アミノ) フェニル) 酢酸、 (3-((2, 5-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) フェニル) スルホニル) (エチル) アミノ) フェニル) 酢酸、 (3-((2, 5-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) フェニル) スルホニル) (イソブチル) アミノ) フェニル) 酢酸、 (3-クロロ-5-((4-((2S)-4, 7-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ)-2, 3-ジメチルフェニル) スルホニル) アミノ) フェニル) 酢酸、 (2-クロロ-5-((4-((2S)-7-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ)-2, 3-ジメチルフェニル) スルホニル) (メチル) アミノ) フェニル) 酢酸、 (3-((4-((2S)-7-クロロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ)-2, 3-ジメチルフェニル) スルホニル) (エチル) アミノ) -4-メチルフェニル) 酢酸、 (4-フルオロ-3-((4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) (オキソ) 酢酸、 (3-((4-((2S)-4, 6-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ)-2-フルオロベンゾイル) アミノ) -5-フルオロフェニル) (オキソ) 酢酸、 (5-((2-クロロ-4-((2S)-6-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -2-フルオロフェニル) (オキソ) 酢酸、 (4-クロロ-3-((4-((2S)-6-クロロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ)-2-メチルベンゾイル) アミノ) フェニル) (オキソ) 酢酸、 (3-クロロ-5-((4-((2S)-6-メトキシ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ)-2, 6-ジメチルベンゾイル) アミノ) フェニル) (オキソ) 酢酸、 (2-クロロ-5-((4-((2S)-4, 7-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ)-2, 5-ジメチルベンゾイル) アミノ) フェニル) (オキソ) 酢酸、 (3-((4-((2S)-7-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ)-2, 3-ジメチルベンゾイル) アミノ) -4-メチルフェニル) (オキソ) 酢酸、 (3-((4-((2S)-7-クロロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ)-2, 6-ジフルオロベンゾイル) アミノ) -5-メチルフェニル) (オキソ) 酢酸、 (5-((2, 5-ジクロロ-4-((2S)-7-メトキシ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -2-メチルフェニル) (オキソ) 酢酸、 (3-((4-((2R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イルメトキシ)-2-フルオロ-3-メチルベンゾイル) アミノ) -4-フルオロフェニル) (オキソ) 酢酸、 (3-((5-クロロ-4-((2R)-1-エチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イル) メトキシ)-2-メチルベンゾイル) アミノ) -5-フルオロフェニル) (オキソ) 酢酸、 (5-((3-クロロ-4-((2S)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イルメトキシ)-2-フルオロベンゾイル) アミノ) -2-フルオロフェニル) (オキソ) 酢酸、 (3-((2-フルオロ-6-メチル-4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) (オキソ) 酢酸、 (3-((2-クロロ-4-((2R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イルメトキシ)-5-メチルベンゾイル) アミノ) フェニル) (オキソ) 酢酸、 (3-((2-クロロ-4-((2R)-1-エチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イル) メトキシ)-3-フルオロベンゾイル) アミノ) (オキ

ソ) 酢酸、(4-クロロ-3-((4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)(ジフルオロ)酢酸、(3-クロロ-5-((4-(((2S)-4,6-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾイル)アミノ)フェニル)(ジフルオロ)酢酸、(2-クロロ-5-((2-クロロ-4-((2S)-6-フルオロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)(ジフルオロ)酢酸、(3-((4-(((2S)-6-クロロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルベンゾイル)アミノ)-4-メチルフェニル)(ジフルオロ)酢酸、ジフルオロ(3-((4-(((2S)-6-メトキシ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)-2,6-ジメチルベンゾイル)アミノ)-5-メチルフェニル)酢酸、(5-((4-(((2S)-4,7-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)-2,5-ジメチルベンゾイル)アミノ)-2-メチルフェニル)(ジフルオロ)酢酸、ジフルオロ(4-フルオロ-3-((4-(((2S)-7-フルオロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)-2,3-ジメチルベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(3-((4-(((2S)-7-クロロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)-2,6-ジフルオロベンゾイル)アミノ)-5-フルオロフェニル)(ジフルオロ)酢酸、(5-((2,5-ジクロロ-4-(((2S)-7-メトキシ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-2-フルオロフェニル)(ジフルオロ)酢酸、(4-クロロ-3-((4-((2R)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メトキシ)-2-フルオロ-3-メチルベンゾイル)アミノ)フェニル)(ジフルオロ)酢酸、(3-クロロ-5-((5-クロロ-4-((2R)-1-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イル)メトキシ)-2-メチルベンゾイル)アミノ)フェニル)(ジフルオロ)酢酸、(2-クロロ-5-((3-クロロ-4-((2S)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾイル)アミノ)フェニル)(ジフルオロ)酢酸、(3-((2-フルオロ-6-メチル-4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(3-((2-クロロ-4-((2R)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メトキシ)-5-メチルベンゾイル)アミノ)フェニル)(ジフルオロ)酢酸、(3-((2-クロロ-4-((2R)-1-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イル)メトキシ)-3-フルオロベンゾイル)アミノ)フェニル)(ジフルオロ)酢酸、1-(3-((4-((2S)-4,6-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)-2,3-ジメチルベンゾイル)アミノ)-4-フルオロフェニル)シクロプロパンカルボン酸、1-(3-フルオロ-5-((4-((2S)-6-フルオロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)-2,5-ジメチルベンゾイル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸、1-(5-((4-((2S)-6-クロロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)-2-フルオロフェニル)シクロプロパンカルボン酸、1-(4-((4-((2S)-6-メトキシ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)-2-メチルベンゾイル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸、1-(4-((4-((2S)-6-メトキシ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸、1-(2-クロロ-5-((4-((2S)-7-フルオロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)

キシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) シクロプロパンカルボン酸、1-(3-((4-((2S)-7-クロロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサン-2-イル) メトキシ)-2-フルオロベンゾイル) アミノ)-4-メチルフェニル) シクロプロパンカルボン酸、1-(3-((2, 6-ジクロロ-4-((2S)-7-メトキシ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ)-5-メチルフェニル) シクロプロパンカルボン酸、1-(5-((4-((2R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イルメトキシ)-2-フルオロ-5-メチルベンゾイル) アミノ)-2-メチルフェニル) シクロプロパンカルボン酸、1-(3-((2-クロロ-3-メチル-4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ)-4-フルオロフェニル) シクロプロパンカルボン酸、1-(4-クロロ-3-((5-クロロ-4-((2R)-1-エチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イル) メトキシ)-2-フルオロベンゾイル) アミノ) フェニル) シクロプロパンカルボン酸、1-(3-((2-クロロ-4-((2S)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イルメトキシ)-6-メチルベンゾイル) アミノ)-4-メチルフェニル) シクロプロパンカルボン酸、1-(5-((2-クロロ-4-((3R)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イルメトキシ)-5-フルオロベンゾイル) アミノ)-2-フルオロフェニル) シクロプロパンカルボン酸、1-(2-クロロ-5-((5-フルオロ-2-メチル-4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) シクロプロパンカルボン酸、1-(5-((3-クロロ-4-((2S)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イルメトキシ)-2-メチルベンゾイル) アミノ)-2-メチルフェニル) シクロプロパンカルボン酸、4-(3-((2S)-4, 6-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサン-2-イル) メトキシ)-2, 3-ジメチルベンゾイル) アミノ)-4-フルオロフェニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸、4-(4-クロロ-3-((4-((2S)-6-メトキシ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサン-2-イル) メトキシ)-2-メチルベンゾイル) アミノ) フェニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸、4-(5-((4-((2R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イルメトキシ)-2-フルオロ-5-メチルベンゾイル) アミノ)-2-メチルフェニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸、4-(4-クロロ-3-((5-クロロ-4-((2R)-1-エチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イル) メトキシ)-2-フルオロベンゾイル) アミノ) フェニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸、4-(3-((2-クロロ-3-メチル-4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ)-4-フルオロフェニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸、2-メチル-2-((3-((4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサン-2-イル) メトキシ) フェニル) スルホニル) アミノ) フェニル) プロパン酸、2-メチル-2-((3-((2-メチル-4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサン-2-イル) メトキシ) フェニル) スルホニル) アミノ) フェニル) プロパン酸、(3-((2-クロロ-4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサン-2-イル) メトキシ) フェニル) スルホニル) アミノ) フェニル) (イソブチル) アミノ) フェニル) (ジフルオロ) 酢酸、1-(2-クロロ-5-((4-((2S)-7-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサン-2-イル) メトキシ)-2-メチルフェニル) スルホニル) (メチル) アミノ) フェニル) シクロプロパンカルボン酸、(3-((2-クロロ-4-((2S)-7-メトキシ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサン-2-イル) メトキシ) フェニル) スルホニル) (イソブチル) アミノ)-5-メチルフェニル

) (オキソ) 酢酸、(3-クロロ-5-(((4-(((2S)-4,7-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)フェニル)スルホニル)アミノ)フェニル)(ジフルオロ)酢酸、2-(2-クロロ-5-(((4-((2R)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イルメトキシ)フェニル)スルホニル)(イソブチル)アミノ)フェニル)-2-メチルプロパン酸、(3-((4-((2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イルメトキシ)-2,6-ジメチルベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(4-クロロ-3-((2,6-ジメチル-4-(((2R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(3-((4-((2S)-5-クロロ-1-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イル)メトキシ)-2,5-ジメチルベンゾイル)アミノ)-5-フルオロフェニル)酢酸、(4-クロロ-3-((4-((2R)-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル)メトキシ)-2,6-ジメチルベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(3-((4-((3R)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イルメトキシ)-2,6-ジメチルベンゾイル)アミノ)-4-メチルフェニル)酢酸、(3-((2,5-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-4-エチルフェニル)酢酸、(5-((2,6-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-2-イソプロピルフェニル)酢酸、(3-((2-エチル-5-メチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(5-((5-エチル-2-メチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-2-メトキシフェニル)酢酸、(2-クロロ-5-((2,5-ジメトキシ-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸。

#### 【0134】

さらに、一般式(I)で示される化合物として、R<sup>1-2</sup>およびR<sup>1-3</sup>が同時に水素原子を表わす場合、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>5</sup>で表される基のうち、少なくとも1つが以下の(1)から(6)の条件を満たす化合物が示される。(1)R<sup>2</sup>が酸化されたC1～6アルキル基である、(2)隣接する炭素原子に置換する2つのR<sup>2</sup>が一緒になって、1つの酸素原子、窒素原子または硫黄原子と置き換わってもよいC2～5アルキレン基(該C2～5アルキレン基は、置換基で置換されていてもよい)である、(3)隣接する炭素原子に置換する2つのR<sup>2</sup>が一緒になって、1つの酸素原子、窒素原子または硫黄原子と置き換わってもよいC2～5アルケニレン基(該C2～5アルケニレン基は、置換基で置換されていてもよい)である、(4)R<sup>3</sup>が酸化されたC1～6アルキル基である、(5)R<sup>4</sup>が酸化されたC1～6アルキル基である、または(6)R<sup>5</sup>が酸化されたC1～6アルキル基である。具体的には、例えば、(3-((5-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(3-((2,6-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-4-(ヒドロキシメチル)フェニル)酢酸、(4-クロロ-3-((4-((3R)-5-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(3-((5-ホルミル-2-メチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(3-((2,6-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(3-((2,6-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-4-ホルミルフェニル)酢酸、(3-((2-クロロ-3-フルオロ-4-

((2S)-6-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-4-フルオロフェニル)酢酸、(5-(4-((2R)-1-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イル)メトキシ)-2-(ヒドロキシメチル)-6-メチルベンゾイル)アミノ)-2-メチルフェニル)酢酸、5-(((3-(カルボキシメチル)フェニル)アミノ)カルボニル)-4-メチル-2-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)安息香酸、4-(カルボキシメチル)-2-((2,6-ジメチル-4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)安息香酸、(6-((2,5-ジメチル-4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)酢酸等が示される。

## 【0135】

本発明化合物は、D P受容体に対して特異的に結合し、他のプロスタグランジン受容体に対する結合が弱く、選択性に優れた化合物である。また、本発明化合物は、溶解性、吸収性に優れた化合物である。さらに、本発明化合物は、薬物代謝酵素の阻害作用が非常に弱い化合物である。これらは医薬品として開発するにあたり最も要求される物理的、化学的、薬理学的性質であり、本発明化合物は大変すぐれた医薬品となる条件を持ち合わせている [The Merck Manual of Diagnosis and Therapy (17<sup>th</sup> Ed), Merck & Co. 出版]。

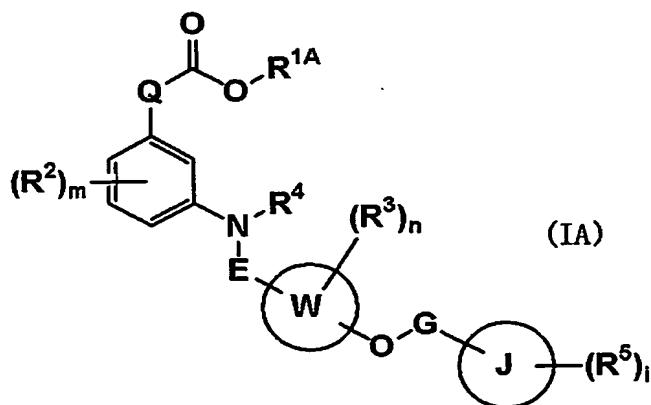
## [本発明化合物の製造方法]

一般式(I)で示される本発明化合物は、公知の方法、例えば以下に示す方法、これらに準ずる方法または実施例に示す方法に従って製造することができる。なお、以下各製造方法において、原料化合物は塩として用いてよい。このような塩としては、前記した一般式(I)の薬学的に許容される塩として記載されたものが用いられる。

[I] 一般式(I)で示される化合物のうち、R<sup>1</sup>がC1～4アルキル基、C2～4アルケニルまたはベンジル基を表わす化合物、すなわち、一般式(IA)

## 【0136】

## 【化35】



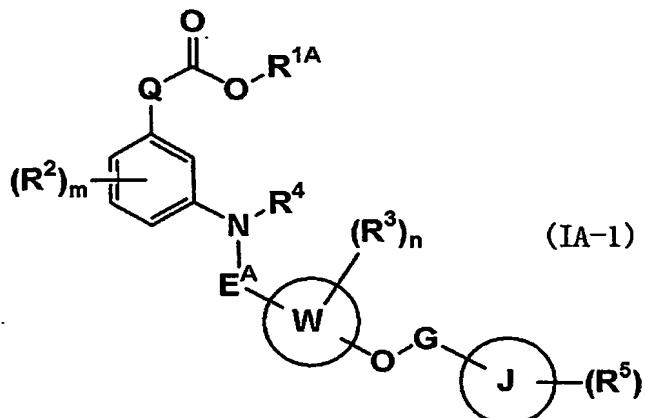
## 【0137】

(式中、Qは-C(R<sup>1-2</sup>)(R<sup>1-3</sup>)ーを表わし、R<sup>1A</sup>はC1～4アルキル基、C2～4アルケニルまたはベンジル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、以下に示す方法によって製造することができる。

(a) 一般式(IA)中、Eが-C(=O)ーまたは-S(O)<sub>2</sub>ーを表わす化合物、すなわち一般式(IA-1)

## 【0138】

## 【化36】

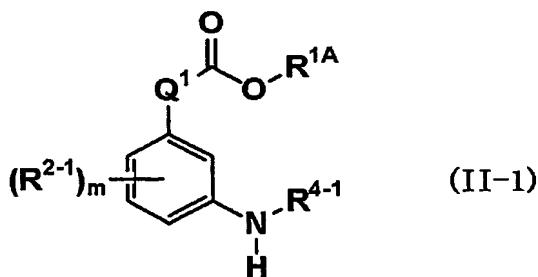


## 【0139】

(式中、 $E^A$  は  $-C(=O)-$  または  $-S(O)_2-$  を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (II-1)

## 【0140】

## 【化37】

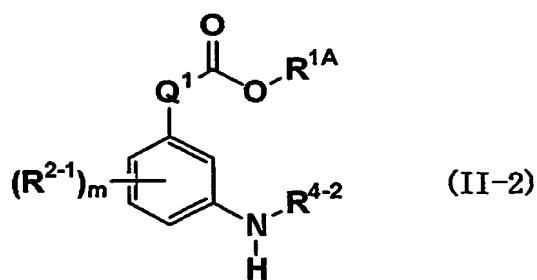


## 【0141】

(式中、 $Q^1$  は  $Q$  を表わし、 $R^{2-1}$  は  $R^2$  と同じ意味を表わすが、 $Q^1$  および  $R^{2-1}$  によって表わされる基に含まれるカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基は保護が必要な場合には保護されているものとし、 $R^{4-1}$  は水素原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、または一般式 (II-2)

## 【0142】

## 【化38】

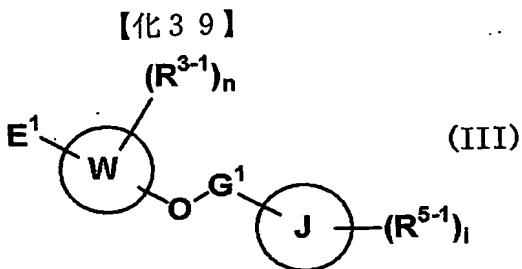


## 【0143】

(式中、 $R^{4-2}$  は C 1 ~ 6 アルキル基またはベンジル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、

一般式 (III)

## 【0144】



## 【0145】

(式中、E<sup>1</sup>は-COOHまたは-SO<sub>3</sub>Hを表わし、G<sup>1</sup>、R<sup>3-1</sup>およびR<sup>5-1</sup>は、それぞれG、R<sup>3</sup>およびR<sup>5</sup>と同じ意味を表わすが、G<sup>1</sup>、R<sup>3-1</sup>およびR<sup>5-1</sup>によって表わされる基に含まれるカルボキシル基、水酸基、アミノ基、窒素原子またはチオール基は保護が必要な場合には保護されているものとし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をアミド化反応に付し、さらに必要に応じて脱保護反応に付すことにより製造することができる。

## 【0146】

アミド化反応は公知であり、例えば、

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

## 【0147】

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等）中または無溶媒で、酸ハライド化剤（オキザリルクロライド、チオニルクロライド等）と-20℃～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、アミンと有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチル等）中、0～40℃の温度で反応させることにより行なわれる。この反応は、不活性ガス（アルゴン、窒素等）雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。また、得られた酸ハライドを有機溶媒（ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等）中、相間移動触媒（テトラブチルアンモニウムクロライド、トリエチルベンジルアンモニウムクロリド、トリニーオクチルメチルアンモニウムクロリド、トリメチルデシルアンモニウムクロリド、テトラメチルアンモニウムプロミド等の四級アンモニウム塩等）の存在下または非存在下、アルカリ水溶液（重曹水または水酸化ナトリウム溶液等）を用いて、アミンと0～40℃で反応させることにより行なうこともできる。

## 【0148】

(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、酸ハライド（ビバロイルクロライド、トシリクロライド、メシリクロライド等）、または酸誘導体（クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、0～40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、アミンと0～40℃で反応させることにより行なわれる。この反応は、不活性ガス（アルゴン、窒素等）雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

## 【0149】

(3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチ

ルアミノピリジン等) の存在下または非存在下、縮合剤 (1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) 、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ) プロピル] カルボジイミド (EDC) 、1, 1' -カルボニルジイミダゾール (CDI) 、2-クロロー-1-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物 (1-propanephosphonic acid cyclic anhydride、PPA) 等) を用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール (HOBt) を用いるか用いないで、0~40℃で反応させることにより行なわれる。この反応は、不活性ガス (アルゴン、窒素等) 雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

#### 【0150】

カルボキシル基、水酸基、アミノ基、またはチオール基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、

- (1) アルカリ加水分解、
- (2) 酸性条件下における脱保護反応、
- (3) 加水素分解による脱保護反応、
- (4) シリル基の脱保護反応、
- (5) 金属を用いた脱保護反応、
- (6) 金属錯体を用いた脱保護反応等が挙げられる。

#### 【0151】

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒 (メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等) 中、アルカリ金属の水酸化物 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等) 、アルカリ土類金属の水酸化物 (水酸化バリウム、水酸化カルシウム等) または炭酸塩 (炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等) あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0~80℃の温度で行なわれる。

#### 【0152】

(2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒 (ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等) 中、有機酸 (酢酸、トリフルオロ酢酸、メタノスルホン酸、p-トルソル酸等) 、または無機酸 (塩酸、硫酸等) もしくはこれらの混合物 (臭化水素/酢酸等) 中、2, 2, 2-トリフルオロエタノールの存在下または非存在下、0~100℃の温度で行なわれる。

#### 【0153】

(3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒 (エーテル系 (テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等) 、アルコール系 (メタノール、エタノール等) 、ベンゼン系 (ベンゼン、トルエン等) 、ケトン系 (アセトン、メチルエチルケトン等) 、ニトリル系 (アセトニトリル等) 、アミド系 (ジメチルホルムアミド等) )、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等) 中、触媒 (パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム-炭素、酸化白金、ラネーニッケル等) の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0~200℃の温度で行なわれる。

#### 【0154】

(4) シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒 (テトラヒドロフラン、アセトニトリル等) 中、テトラブチルアンモニウムフルオライドを用いて、0~40℃の温度で行なわれる。

#### 【0155】

(5) 金属を用いた脱保護反応は、例えば、酸性溶媒 (酢酸、pH4.2~7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液) 中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、0~40℃の温度で行なわれる。

#### 【0156】

(6) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒 (ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等) 、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬 (水素化トリプチルスズ、トリエ

チルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等)、有機酸(酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等)および/または有機酸塩(2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等)の存在下、ホスフィン系試薬(トリフェニルホスフィン等)の存在下または非存在下、金属錯体(テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)等)を用いて、0~40℃の温度で行なわれる。

### 【0157】

また、上記以外にも、例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

### 【0158】

カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、アリル基、t-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル(Bn)基、フェナシル基、p-メトキシベンジル基、トリチル基、2-クロロトリチル基またはそれらの構造が結合した固相担体等が挙げられる。

### 【0159】

水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチル(MOM)基、1-エトキシエチル(EE)基、メトキシエトキシメチル(MEM)基、2-テトラヒドロピラニル(THP)基、トリメチルシリル(TMS)基、トリエチルシリル(TE-S)基、t-ブチルジメチルシリル(TBDMS)基、t-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)基、アセチル(Ac)基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル(Bn)基、p-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル(Aloc)基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル(Troc)基等が挙げられる。

### 【0160】

アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル(Aloc)基、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エトキシカルボニル(Broc)基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル(Bn)基、p-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル(BOM)基、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)基等が挙げられる。

### 【0161】

チオール基の保護基としては、例えばベンジル基、メトキシベンジル基、メトキシメチル(MOM)基、2-テトラヒドロピラニル(THP)基、ジフェニルメチル基、アセチル(Ac)基が挙げられる。

### 【0162】

カルボキシル基、水酸基、アミノ基、またはチオール基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999に記載されたものが用いられる。

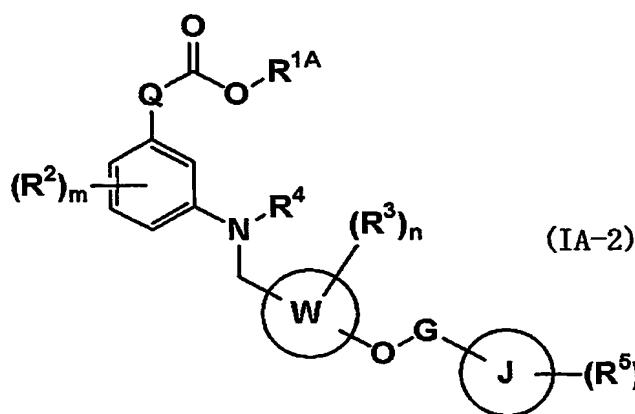
### 【0163】

当業者には容易に理解できることはあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物を容易に製造することができる。

(b) 一般式(IA)中、Eが-CH<sub>2</sub>-を表わす化合物、すなわち一般式(IA-2)

### 【0164】

## 【化40】

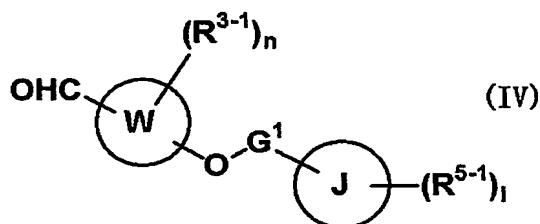


## 【0165】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (II-1) または一般式 (II-2) で示される化合物と、一般式 (IV)

## 【0166】

## 【化41】



## 【0167】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を、還元的アミノ化反応に付し、さらに必要に応じて脱保護反応に付すことにより製造することができる。

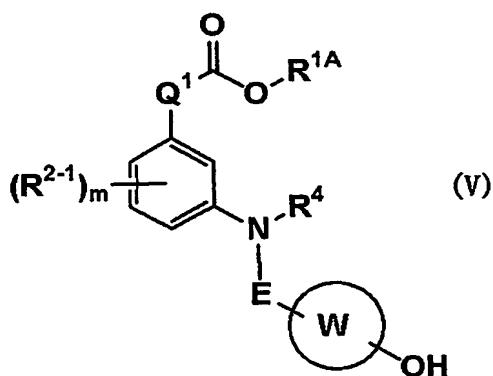
## 【0168】

還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジクロロエタン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、酢酸、メタノール、エタノールおよびこれらの混合物等）中、還元剤（水素化トリニアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素亜鉛、ジイソブチルアルミニウムヒドリド等）の存在下、0～40℃の温度で行なうか、または溶媒（エーテル系（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（アセトニトリル等）、アミド系（ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等）中、触媒（パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下、0～200℃の温度で行なわれる。

(c) さらに、一般式 (IA) で示される化合物は、一般式 (V)

## 【0169】

## 【化42】

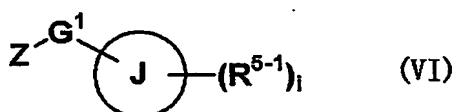


## 【0170】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (VI)

## 【0171】

## 【化43】



## 【0172】

(式中、Zは脱離基または水酸基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をエーテル化反応に付し、さらに必要に応じて脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

## 【0173】

エーテル化反応は公知であり、Zが脱離基である一般式 (VI) で示される化合物を用い場合は、例えば、有機溶媒（ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチル *t*-ブチルエーテル等）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）、炭酸塩（炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）もしくはアルカリ金属の水素化物（水素化ナトリウム、水素化カリウム等）またはその水溶液あるいはこれらの混合物存在下、0℃～還流温度で反応させることにより行われる。

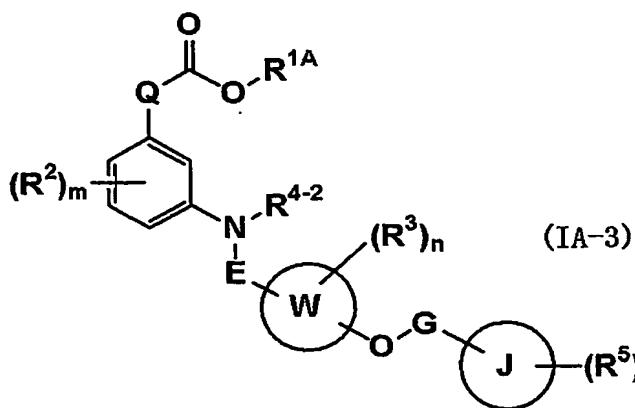
## 【0174】

Zが水酸基である一般式 (VI) で示される化合物を用いる場合は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン等）中、アゾ化合物（アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1, 1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン、1, 1'-アゾビス(N, N-ジメチルホルムアミド)等）およびホスフィン化合物（トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリメチルホスフィン、ポリマーサポートトリフェニルホスフィン等）の存在下、0～60℃で行われる。

(d) また、R⁴がR⁴⁻²を表わす化合物、すなわち一般式 (IA-3)

## 【0175】

## 【化44】

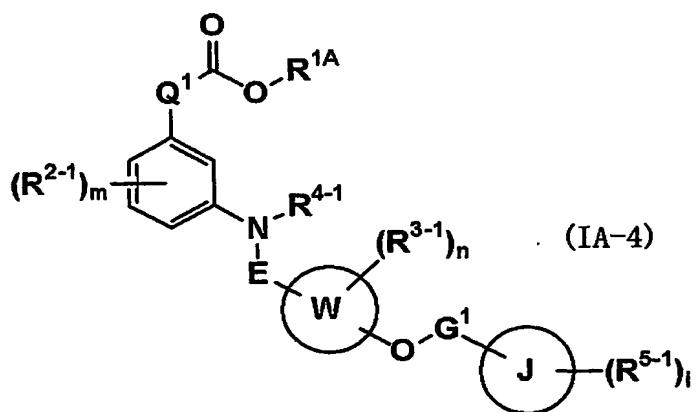


## 【0176】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (IA-4)

## 【0177】

## 【化45】



## 【0178】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を、N-アルキル化反応に付し、さらに必要に応じて脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

## 【0179】

N-アルキル化反応は公知であり、例えば有機溶媒（ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、炭酸塩（例えば、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）存在下、ハロゲン化（C1～6）アルキルまたはハロゲン化ベンジルを用いて、0～40℃で反応させることによって行われる。

## 【0180】

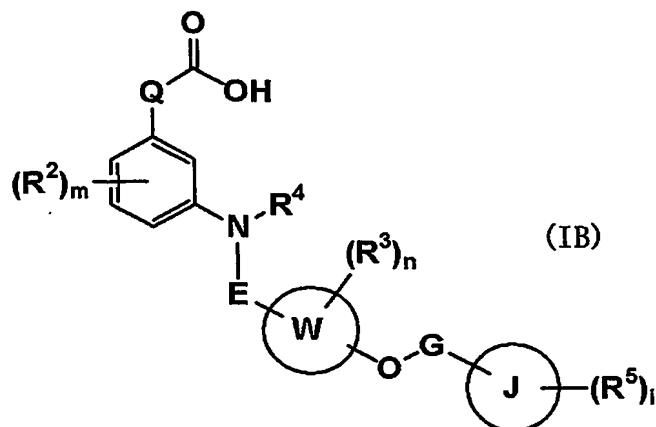
また、一般式 (IA-4) 中、Eが-SO<sub>2</sub>-である化合物の場合は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン等）中、アゾ化合物（アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1,1'-(アゾジカルボニル)ジペリジン、1,1'-アゾビス(N,N-ジメチルホルムアミド)等）およびホスフィン化合物（トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリメチルホスフィン、ポリマーサポートトリフェニルホスフィン等）の存在下、(C1～6)アルキルアルコールまたはベンジルアルコールを用いて、0～60℃でも行われる。

[II] 一般式 (I) で示される化合物のうち、R<sup>1</sup>が水素原子を表わす化合物、すなわち

、一般式 (IB)

【0181】

【化46】



【0182】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (IA) で示される化合物をカルボキシル基の保護基の脱保護反応に付し、さらに必要に応じて水酸基、アミノ基、窒素原子またはチオール基の保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

【0183】

カルボキシル基の保護基の脱保護反応は、前記した方法により行うことが出来る。

【0184】

当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物を容易に製造することができる。

【0185】

水酸基、アミノ基、窒素原子またはチオール基の保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行うことができる。

【0186】

一般式 (II-1)、(II-2)、(III)、(IV)、(V) および (VI) で示される化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

【0187】

例えば、一般式 (II-1) および (II-2) で示される化合物のうち、Q<sup>1</sup> がメチレン基である化合物は、以下の反応工程式 1 で示される方法により製造することができる。

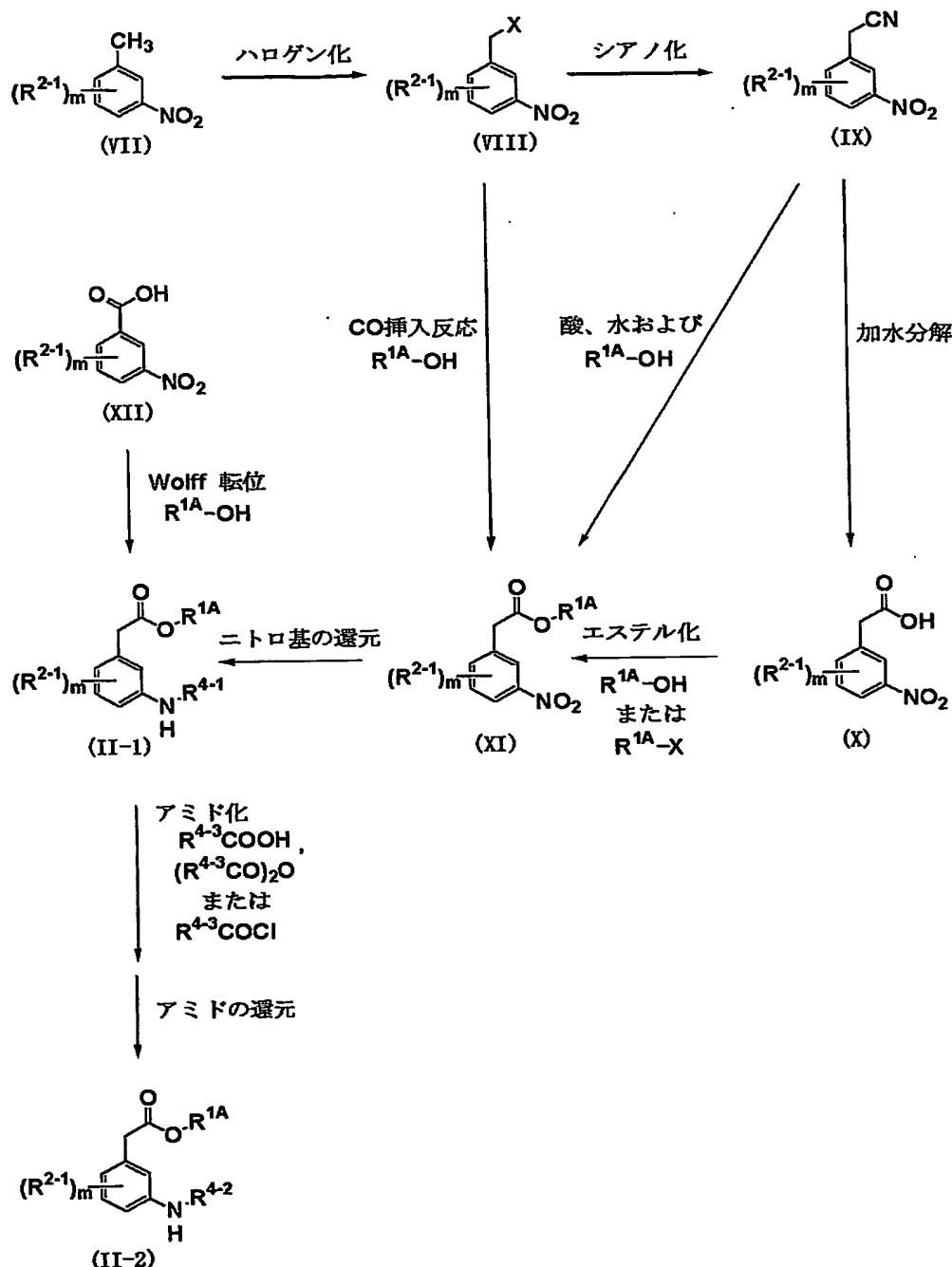
【0188】

反応工程式 1 中、X はハロゲン原子を表わし、R<sup>4</sup> ~ R<sup>3</sup> は水素原子、C 1 ~ 5 アルキル基またはフェニル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

【0189】

【化47】

## 反応工程式1



【0190】

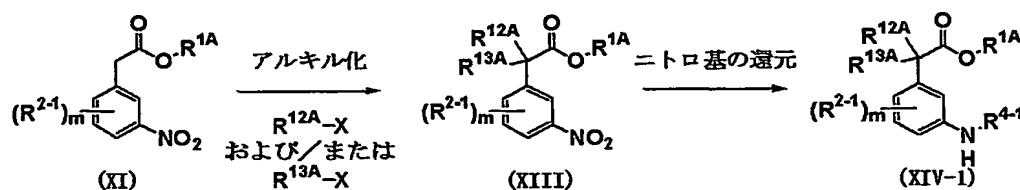
例え、一般式 (II-1) で示される化合物のうち、Q<sup>1</sup> が—C(R<sup>1-2A</sup>)(R<sup>1-3A</sup>)—(R<sup>1-2A</sup> および R<sup>1-3A</sup> はそれぞれ独立して、C 1~4 アルキル基を表わす。) である化合物は、以下の反応工程式 1 で示される方法により製造することができる。

【0191】

反応工程式 2 中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。

【0192】

## 【化48】

反応工程式2

## 【0193】

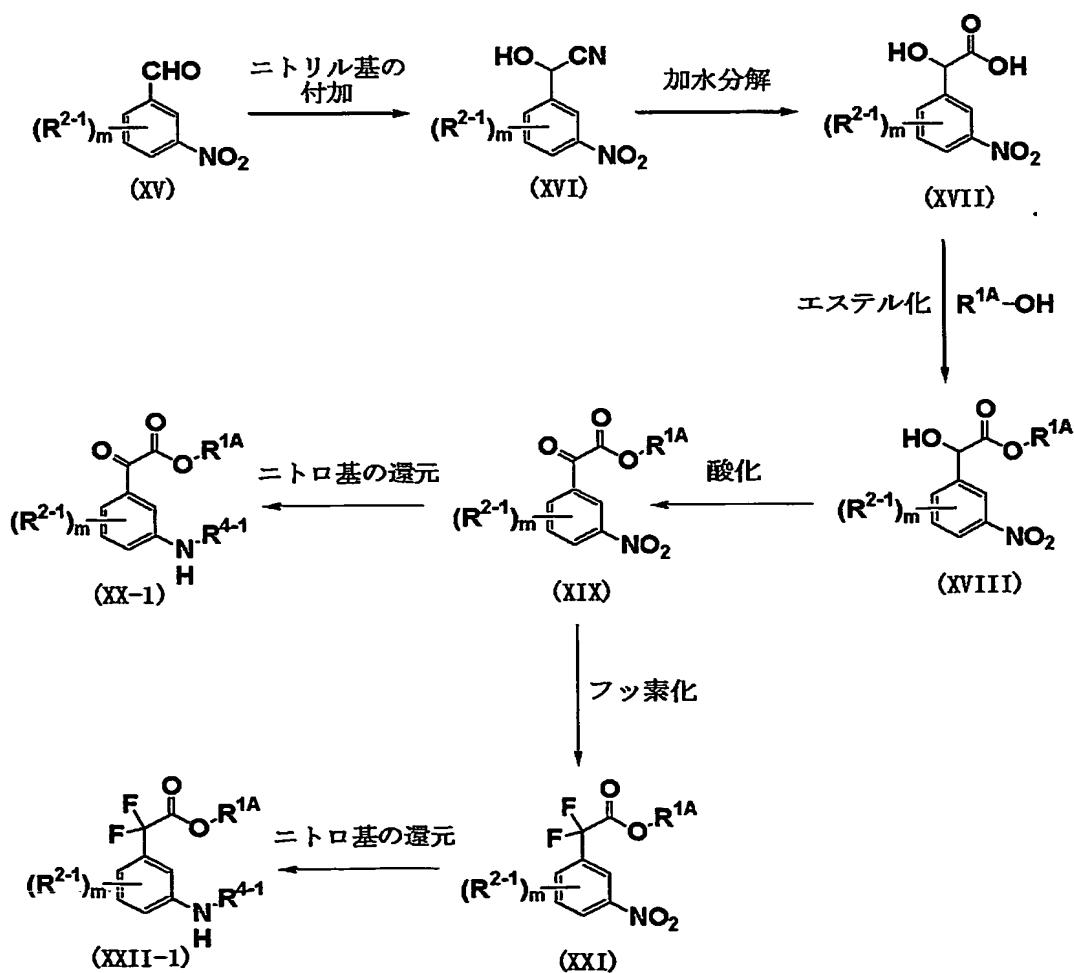
例えば、一般式 (II-1) で示される化合物のうち、 $\text{Q}^1$  がジフルオロメチレン基またはケト基である化合物は、以下の反応工程式 3 で示される方法により製造することができる。

## 【0194】

反応工程式 3 中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。

## 【0195】

## 【化49】

反応工程式3

## 【0196】

反応工程式 1～3 中、出発原料として用いる一般式 (VII)、(XII) および (XV) で示される化合物は公知であるか、あるいは公知の方法、例えば、「Comprehensive Organic

Transformations : A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された方法を用いることにより容易に製造することができる。

#### 【0197】

一般式（I）で示される本発明化合物のうち、上記に示した以外の化合物については、本明細書中に記載された実施例、あるいは公知の方法、例えば、「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された方法を組み合わせて用いることで製造することができる。

#### 【0198】

本明細書中の各反応において、加熱を伴なう反応は、当業者にとって明らかなように、水浴、油浴、砂浴またはマイクロウェーブを用いて行なうことができる。

#### 【0199】

本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー（例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等）に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

#### 【0200】

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶などの方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

#### 【医薬品への適用】

一般式（I）で示される本発明化合物は、DP受容体に結合し、拮抗するため、DP受容体が介在する疾患、例えばアレルギー性疾患（例えば、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、食物アレルギーなど）、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、アナフィラキシーショック、気道収縮、蕁麻疹、湿疹、にきび、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、副鼻腔炎、片頭痛、鼻茸、過敏性血管炎、アレ好酸球增多症、接触性皮膚炎、痒みを伴う疾患（例えばアトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、接触性皮膚炎など）、痒みに伴う行動（引っかき行動、殴打など）により二次的に発生する疾患（例えば白内障、網膜剥離、炎症、感染、睡眠障害など）、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血再灌流障害、脳血管障害、自己免疫疾患、脳外傷、肝障害、移植片拒絶、慢性関節リウマチ、胸膜炎、変形性関節症、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、間質性膀胱炎、筋ジストロフィー、多発性筋炎、多発性硬化症等の疾患の予防および／または治療に有用であると考えられる。また、睡眠、血小板凝集にも関わっており、これらの疾患にも有用であると考えられる。

#### 【0201】

一般式（I）で示される本発明化合物のうち、DP受容体以外に対する結合が弱いものは、他の作用を発現しないため、副作用の少ない薬剤となる可能性がある。

#### 【毒性】

一般式（I）で示される化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全である。

#### 【0202】

一般式（I）で示される化合物、その薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物は、（1）本発明の治療剤の予防および／または治療効果の補完および／または増強、（2）本発明の治療剤の動態・吸収改善、投与量の低減、および／または（3）本発明の治療剤の副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

#### 【0203】

本発明の治療剤と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤

にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、本発明の治療剤を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、本発明の治療剤を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なっていてもよい。

#### 【0204】

前記他の薬剤は、低分子化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチド、ポリヌクレオチド（DNA、RNA、遺伝子）、アンチセンス、デコイ、抗体であるか、またはワクチン等であってもよい。他の薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明の治療剤と他の薬剤の配合比は、投与対象の年齢および体重、投与方法、投与時間、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば、本発明の治療剤1質量部に対し、他の薬剤を0.01乃至100質量部用いればよい。他の薬剤は任意の2種以上を適宜の割合で組み合わせて投与してもよい。また、本発明の治療剤の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

#### 【0205】

上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、本発明の治療剤の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

#### 【0206】

一般式（I）で示される本発明化合物のアレルギー性鼻炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、抗ヒスタミン剤、メディエーター遊離抑制薬、トロンボキサン合成酵素阻害剤、トロンボキサンA2受容体拮抗剤、ロイコトリエン受容体拮抗剤、ステロイド剤、 $\alpha$ アドレナリン受容体刺激剤、キサンチン誘導体、抗コリン剤、一酸化窒素合成酵素阻害剤等が挙げられる。

#### 【0207】

一般式（I）で示される本発明化合物のアレルギー性結膜炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、ロイコトリエン受容体拮抗剤、抗ヒスタミン剤、メディエーター遊離抑制薬、非ステロイド系抗炎症薬、ステロイド剤、一酸化窒素合成酵素阻害剤等が挙げられる。

#### 【0208】

抗ヒスタミン剤としては、例えば、フマル酸ケトチフェン、メキタジン、塩酸アゼラチン、オキサトミド、テルフェナジン、フマル酸エメダスチン、塩酸エピナスチン、アステミゾール、エバスチン、塩酸セチリジン、ベポタスチン、フェキソフェナジン、ロラタジン、デスロラタジン、塩酸オロパタジン、TAK-427、ZCR-2060、NIP-530、モメタゾンフロエート、ミゾラスチン、BP-294、アンドラスト、オーラノフィン、アクリバスチン等が挙げられる。

#### 【0209】

メディエーター遊離抑制薬としては、例えば、トラニラスト、クロモグリク酸ナトリウム、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、ダザノラスト、ペミロラストカリウム等が挙げられる。

#### 【0210】

トロンボキサン合成酵素阻害剤としては、例えば、塩酸オザグレル、イミトロダストナトリウム等が挙げられる。

#### 【0211】

トロンボキサンA<sub>2</sub>受容体拮抗剤としては、例えば、セラトロダスト、ラマトロバン、ドミトロバンカルシウム水和物、KT-2-962等が挙げられる。

#### 【0212】

ロイコトリエン受容体拮抗剤としては、例えば、プランルカスト水和物、モンテルカスト、ザフィルルカスト、MCC-847、KCA-757、CS-615、YM-158

、L-740515、CP-195494、LM-1484、RS-635、A-93178、S-36496、B I I L-284、ONO-4057等が挙げられる。

### 【0213】

ステロイド剤としては、例えば、外用薬としては、プロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、フルオシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジフルプレドナート、ブデソニド、吉草酸ジフルコルトロン、アムシノニド、ハルシノニド、デキサメタゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、吉草酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸デプロドン、吉草酸酢酸プレドニゾロン、フルオシノロンアセトニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ビバル酸フルメタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、プレドニゾロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、フルドロキシコルチド等が挙げられる。

### 【0214】

内服薬、注射剤としては、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、コハク酸プレドニゾロンナトリウム、ブチル酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、トリアムシノロン、酢酸トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメサン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメタゾン、酢酸パラメサゾン、ベタメタゾン等が挙げられる。

### 【0215】

吸入剤としては、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、フルニソリド、トリアムシノロン、ST-126P、シクレソニド、デキサメタゾンパロミチオネート、モメタゾンフランカルボネート、プラステロンスルホネート、デフラザコート、メチルプレドニゾロンスレプタネート、メチルプレドニゾロンナトリウムスクシネート等が挙げられる。

### 【0216】

キサンチン誘導体としては、例えば、アミノフィリン、テオフィリン、ドキソフィリン、シバムフィリン、ジプロフィリン等が挙げられる。

### 【0217】

抗コリン剤としては、例えば、臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化シメトロピウム、テミベリン、臭化チオトロピウム、レバトロペート(UK-112166)等が挙げられる。

### 【0218】

非ステロイド系抗炎症薬としては、例えば、ザザピリン、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、アスピリン・ダイアルミニネート配合、ジフルニサル、インドメタシン、スプロフェン、ウフェナマート、ジメチルイソプロピルアズレン、ブフェキサマク、フェルビナク、ジクロフェナク、トルメチנןナトリウム、クリノリル、フェンブフェン、ナプロメトン、プログルメタシン、インドメタシンファルネシル、アセメタシン、マレイン酸プログルメタシン、アンフェナクナトリウム、モフェゾラク、エトドラク、イブプロフェン、イブプロフェンピコノール、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、ケトプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、チアプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、メフェナム酸アルミニウム、トルフェナム酸、フロクタフェニン、ケトフェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカム、ナパゲルン軟膏、エピリゾール、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エモルファン、スルピリン、ミグレニン、サリドン、セデスG、アミピローN、ソルボン、ピリン系感冒薬、アセトアミノフェン、フェナセチン、メシリ酸ジメトチアジン、シメトリド配

合剤、非ピリン系感冒薬等が挙げられる。

【0219】

一般式（I）で示される化合物と他の薬剤の重量比は特に限定されない。

【0220】

他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせて投与してもよい。

【0221】

また、一般式（I）で示される化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

【0222】

本発明で用いる一般式（I）で示される化合物またはそれらの非毒性塩、または一般式（I）で示される化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

【0223】

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、点鼻剤、点眼剤または軟膏剤）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

【0224】

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

【0225】

一般式（I）で示される化合物またはそれらの非毒性塩、または一般式（I）で示される化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

【0226】

経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。

【0227】

カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

【0228】

このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつ以上の不活性な希釈剤、例えばラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、纖維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆してもよい。さらにゼラチンのような吸収される物質のカプセルも含まれる。

【0229】

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる不活性な希釈剤（例えば、精製水、エタノール）に含有される。この組成物は、不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

【0230】

経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号に詳しく記載されている。

#### 【0231】

本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性および／または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（登録商標）等がある。また、無菌の水性と非水性の溶液剤、懸濁剤および乳濁剤を混合して使用してもよい。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでいてよい。これらはバクテリア保留フィルターを通すろ過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、例えば凍結乾燥品の使用前に、無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶媒に溶解して使用することもできる。

#### 【0232】

非経口投与のための点眼剤の剤形としては、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液、用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。

#### 【0233】

これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、点眼液の場合には、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、界面活性剤（ポリソルベート80（商品名）、ステアリン酸ポリオキシル40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等）、安定化剤（クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等）、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）などを必要に応じて適宜選択して調製される。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって調製される。

#### 【0234】

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤又は吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させて使用する形態であってよい。

#### 【0235】

これらの吸入剤は公知の方法に準じて調製される。

#### 【0236】

例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

#### 【0237】

吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

#### 【0238】

吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

#### 【0239】

非経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外溶液剤、軟膏剤、塗布剤、直腸内投与のための坐剤および膣内投与のためのペッサリー等が含まれる。

## 【発明の効果】

## 【0240】

一般式(I)で示される本発明化合物は、DP受容体に結合し、拮抗するため、DP受容体が介在する疾患、例えばアレルギー性疾患（例えば、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、食物アレルギーなど）、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、アナフィラキシーショック、気道収縮、蕁麻疹、湿疹、にきび、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、副鼻腔炎、片頭痛、鼻茸、過敏性血管炎、好酸球增多症、接触性皮膚炎、痒みを伴う疾患（例えばアトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、接触性皮膚炎など）、痒みに伴う行動（引っかき行動、殴打など）により二次的に発生する疾患（例えば白内障、網膜剥離、炎症、感染、睡眠障害など）、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血再灌流障害、脳血管障害、自己免疫疾患、脳外傷、肝障害、移植片拒絶、慢性関節リウマチ、胸膜炎、変形性関節症、クローグン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、間質性膀胱炎、筋ジストロフィー、多発性筋炎、多発性硬化症等の疾患の予防および／または治療に有用であると考えられる。また、睡眠、血小板凝集にも関わっており、これらの疾患にも有用であると考えられる。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0241】

以下、実施例および生物学的実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

## 【0242】

クロマトグラフィーによる分離の箇所、TLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

## 【0243】

また、実施例に示される化合物名は、ACD/Name（バージョン6.00、Advanced Chemistry Development Inc.社製）によって命名した。

## 【0244】

実施例1：4-メトキシ-2, 3-ジメチル安息香酸

4-メトキシ-2, 3-ジメチルベンズアルデヒド(14.8g)を、2, 2-ジメチルプロパノール(160mL)と水(40mL)の混合溶媒に溶解し、リン酸二水素ナトリウム二水和物(15.5g)、2-メチル-2-ブテン(43mL)および亜塩素酸ナトリウム(28.5g)を順次加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に、水および1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣を、n-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶して、以下の物性値を有する標題化合物(14.3g)を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.52 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1)。

## 【0245】

実施例2：4-ヒドロキシ-2, 3-ジメチル安息香酸

アルゴン雰囲気下、実施例1で製造した化合物(14.3g)の塩化メチレン(50mL)溶液に、三臭化ホウ素塩化メチレン溶液(1M、160mL)を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、分液した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をn-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶して、以下の物性値を有する標題化合物(13.2g)を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.32 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1)。

## 【0246】

実施例3：メチル 4-ヒドロキシ-2, 3-ジメチルベンゾエート

アルゴン雰囲気下、無水メタノール(20mL)に、チオニルクロリド(4.4mL)を0℃で加え、次いで実施例2で製造した化合物(5g)の無水メタノール溶液(20mL)を加えた。反応混合物を65℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷やした後に濃

縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル=5:1）にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物（2.36g）を得た。  
TLC: R<sub>f</sub> 0.29 (n-ヘキサン：酢酸=4:1)。

## 【0247】

実施例4：(2-フルオロフェニル)メチルアミン

アルゴンガス雰囲気下、0℃で無水酢酸（15.5mL）にギ酸（6.1mL）を滴下し、50℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、テトラヒドロフラン（THF；10mL）で希釈した。希釈液に2-フルオロアニリン（5.56g）のTHF（20mL）溶液を室温で加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。得られた残渣を無水THF（25mL）に溶解した。アルゴンガス雰囲気下、該残渣の無水THF（25mL）溶液に0℃でボラン・テトラヒドロフラン錯体（1M THF溶液；125mL）を加え、50℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、氷浴中、メタノール（30mL）および4N塩化水素ジオキサン溶液（10mL）を加え、60℃で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、2N水酸化ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液をセライト（商品名）でろ過し、ろ液を濃縮した。残渣に混合溶媒（ヘキサン：酢酸エチル=10:1）を加え、シリカゲル上ろ過した。溶出液を濃縮することにより、標題化合物（6.45g）を得た。

## 【0248】

実施例5：(2S)-3-(2-フルオロフェニル)(メチル)アミノ-1,2-プロパンジオール

アルゴンガス雰囲気下、実施例4で製造した化合物（1.24g）、(R)-(+)−グリシドール（1.11g、アルドリッヂ社製、98%ee）およびエタノール（1mL）の混合物を50℃で12時間攪拌した。反応混合物を濃縮することにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。得られた標題化合物は、精製することなく次の反応に用いた。

TLC: R<sub>f</sub> 0.40 (n-ヘキサン：酢酸エチル=1:1)。

## 【0249】

実施例6：((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサン-2-イル)メタノール

実施例5で製造した化合物の無水ジメチルホルムアミド（DMF；10mL）溶液に、氷浴中、カリウムt-ブトキシド（1.68g）を加え、80℃で3時間攪拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液をセライト（商品名）でろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=3:1）で精製し、以下の物性値を有する標題化合物（1.55g, 97.6%ee）を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.35 (n-ヘキサン：酢酸エチル=2:1)。

## 【0250】

本標題化合物の光学純度は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いて決定した。

## 【0251】

使用したカラム：CHIRALCEL OD（ダイセル化学工業（株））、0.46 cmφ × 25 cm、

使用した流速：1mL/分、

使用した溶媒：ヘキサン：2-プロパノール=93:7、

使用した検出波長：254 nm、

保持時間：30.70分、

使用した温度：24℃。

## 【0252】

実施例7：((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサン-2-イル)メチル4-メチルベンゼンズルホネート

アルゴン雰囲気下、実施例6で製造した化合物（3.06g）をテトラヒドロフラン（9mL）に溶解し、トリエチルアミン（5mL）を加えた。反応液にp-トルエンスルホン酸

塩化物 (3.42 g) のテトラヒドロフラン (9 mL) 溶液と N, N-ジメチルアミノピリジン (209 mg) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に水を加えた後、t-ブチルメチルエーテルで抽出した。有機層を濃縮し、得られた残渣にイソプロピルアルコールを加えて固化した。固体をろ取し、イソプロピルアルコールで洗浄後乾燥して、以下の物性値を有する標題化合物 (5.12 g)を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.81 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

#### 【0253】

実施例8：メチル 2, 3-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾエート

アルゴン雰囲気下、実施例3で製造した化合物 (2.05 g) の無水N, N-ジメチルホルムアミド (40 mL) 溶液に、炭酸セシウム (7.82 g) を加え、次いで実施例7で製造した化合物 (4.0 g) を加えた。反応混合物を75℃で4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷やした後に、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (3.89 g)を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.73 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

#### 【0254】

実施例9：2, 3-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)安息香酸

実施例8で製造した化合物 (3.85 g) に、1, 2-ジメトキシエタン (40 mL)、メタノール (40 mL) および1N水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL) を加えた。反応混合物を67℃で一晩乾留した。反応混合物を室温まで冷却した後、メチル tert-ブチルエーテルを加えた。1N水酸化ナトリウム水溶液で抽出した後、水層を5N塩酸で中和した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をn-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶して、以下の物性値を有する標題化合物 (3.70 g)を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.24 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

#### 【0255】

実施例10：2, 3-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイルクロリド

アルゴン雰囲気下、実施例9で製造した化合物 (400 mg) を1, 2-ジメトキシエタン (6.0 mL) に溶解した。反応混合物に、無水N, N-ジメチルホルムアミド (1滴) およびオキサリルクロリド (0.22 mL) を加え、40℃で30分間攪拌した。反応混合物を濃縮して、標題化合物を得た。

#### 【0256】

実施例11：メチル (3-アミノ-4-フルオロフェニル)アセテート

4-フルオロ-2-ニトロ安息香酸 (23.1 g)、オキサリルクロリド (16 mL)、N, N-ジメチルホルムアミド (0.10 mL) および1, 2-ジメトキシエタン (250 mL) の混合物を、室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、酸クロリドを得た。

#### 【0257】

トリメチルシリルジアゾメタンのn-ヘキサン溶液 (2.0M、75 mL) およびトリエチルアミン (35 mL) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に、氷冷下、先の酸クロリドのテトラヒドロフラン (250 mL) 溶液を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、析出した固体を濾別した。濾液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して、ジアゾケトンを得た。

#### 【0258】

該ジアゾケトンおよびトリエチルアミン (15.7 mL) のエタノール溶液 (250 mL) に、室温で酢酸銀 (2.09 g) を加え、室温で30分間攪拌後、66℃で30分間攪拌した

。更に酢酸銀（2.09 g）を加え、66℃で30分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、反応混合物に酢酸エチルと水を加え、セライト（商品名）でろ過した。濾液を分液し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル=8:1→酢酸エチル）にて精製して、エチルエステル（15.3 g）を得た。

## 【0259】

エチルエステルおよび鉄（18.8 g）の酢酸溶液（135 mL）を60℃で1.5時間攪拌した。反応混合物をトルエンで希釈し、セライト（商品名）で濾過した。濾液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して、以下の物性値を有する標題化合物（10.4 g）を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.69 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)。

## 【0260】

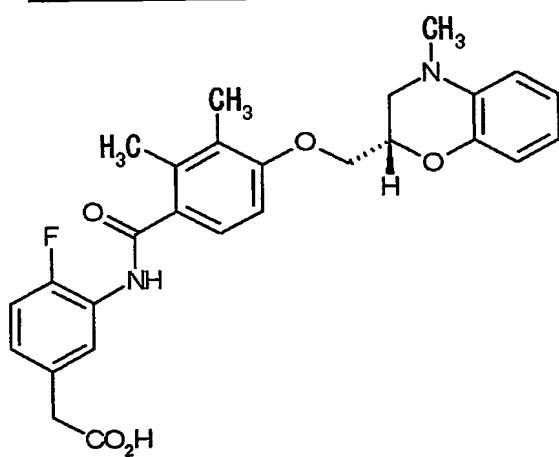
実施例12：メチル (3-((2,3-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-4-フルオロフェニル)アセテート

実施例11で製造した化合物（135 mg）の塩化メチレン溶液（1.0 mL）に、ピリジン（0.10 mL）、次いで実施例10で製造した化合物（210 mg）の塩化メチレン溶液（1.5 mL）を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物に、1N塩酸（3.0 mL）および水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1）にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物（250 mg）を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.44 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)。

## 【0261】

実施例13：(3-((2,3-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-4-フルオロフェニル)酢酸



## 【0262】

実施例12で製造した化合物（240 mg）、1,2-ジメトキシエタン（5.0 mL）およびメタノール（5.0 mL）の混合物に、1N水酸化ナトリウム水溶液（3.0 mL）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物にメチル tert-ブチルメチルエーテルを加え、1N水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。水層に5N塩酸を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を、n-ヘキサン、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して、以下の物性値を有する本発明化合物（208 mg）を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.53 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1)；

<sup>1</sup>H-NMR: (DMSO-D<sub>6</sub>) δ 2.16, 2.29, 2.85, 3.22, 3.40, 3.57, 4.22, 4.60, 6.59,

6.76, 6.94, 7.10, 7.19, 7.29, 7.57, 9.88, 12.35。

実施例13(1)～実施例13(31)

実施例10で製造した化合物の代わりに相当する酸クロリドを用い、実施例11で製造した化合物の代わりに相当するアミンを用いて、実施例12→実施例13で示される方法と同様に操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

**【0263】**

実施例13(1) : (4-クロロ-3-((2,3-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸

TLC : Rf 0.40 (n-ヘキサン:酢酸エチル:酢酸=50:50:1) ;

<sup>1</sup>H-NMR : (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.23, 2.43, 2.92, 3.29, 3.42, 3.70, 4.16, 4.27, 4.67, 6.69, 6.85, 7.02, 7.36, 7.94, 8.52。

**【0264】**

実施例13(2) : (4-クロロ-3-((2,6-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸

TLC : Rf 0.54 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

<sup>1</sup>H-NMR : (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.38, 2.91, 3.24, 3.39, 3.72, 4.12, 4.24, 4.63, 6.69, 6.86, 7.05, 7.37, 7.74, 8.50。

**【0265】**

実施例13(3) : (4-クロロ-3-((5-クロロ-2-フルオロ-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸

TLC : Rf 0.54 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1) ;

<sup>1</sup>H-NMR : (DMSO-D<sub>6</sub>) δ 2.84, 3.22, 3.39, 3.61, 4.41, 4.63, 6.59, 6.77, 7.16, 7.37, 7.48, 7.71, 7.84, 9.82, 12.42。

**【0266】**

実施例13(4) : (4-クロロ-3-((2,5-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸

TLC : Rf 0.29 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

<sup>1</sup>H-NMR : (DMSO-D<sub>6</sub>) δ 2.18, 2.42, 2.85, 3.22, 3.38, 3.58, 4.22, 4.59, 6.58, 6.70, 6.78, 6.87, 7.12, 7.38, 7.41, 7.54, 9.61, 12.36。

**【0267】**

実施例13(5) : (4-クロロ-3-((2-フルオロ-5-メチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸

TLC : Rf 0.49 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1) ;

<sup>1</sup>H-NMR : (DMSO-D<sub>6</sub>) δ 2.18, 2.85, 3.21, 3.41, 3.60, 4.30, 4.61, 6.60, 6.76, 7.11, 7.47, 7.64, 7.81, 9.57。

**【0268】**

実施例13(6) : (4-クロロ-3-((2,5-ジフルオロ-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸

TLC : Rf 0.44 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1) ;

<sup>1</sup>H-NMR : (DMSO-D<sub>6</sub>) δ 2.84, 3.17, 3.38, 3.61, 4.38, 4.62, 6.60, 6.76, 7.15, 7.39, 7.48, 7.65, 7.74, 9.75, 12.42。

**【0269】**

実施例13(7) : (3-((2,3-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)

アミノ) -4-メチルフェニル) 酢酸

TLC : Rf 0.43 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1) ;

<sup>1</sup>H-NMR : (DMSO-D<sub>6</sub>) δ 2.16, 2.22, 2.32, 2.85, 3.22, 3.40, 3.52, 4.21, 4.60, 6.59, 6.77, 6.99, 7.17, 7.30, 9.59, 12.28。

## 【0270】

実施例13(8) : (3-(2,3-ジメチル-4-((2S)-4-メチル-3-4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ) -5-メチルフェニル) 酢酸

TLC : Rf 0.55 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1) ;

<sup>1</sup>H-NMR : (DMSO-D<sub>6</sub>) δ 2.15, 2.26, 2.84, 3.22, 3.40, 3.47, 4.21, 4.59, 6.59, 6.76, 6.93, 7.23, 7.44, 10.08, 12.29。

## 【0271】

実施例13(9) : (3-(2,3-ジメチル-4-((2S)-4-メチル-3-4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ) フェニル) 酢酸

TLC : Rf 0.42 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1) ;

<sup>1</sup>H-NMR : (DMSO-D<sub>6</sub>) δ 2.16, 2.26, 2.84, 3.22, 3.40, 3.52, 4.22, 4.59, 6.59, 6.76, 6.95, 7.25, 7.56, 7.68, 10.15, 12.30。

## 【0272】

実施例13(10) : (3-(2,6-ジメチル-4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ) フェニル) 酢酸

TLC : Rf 0.53 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1) ;

<sup>1</sup>H-NMR : (DMSO-D<sub>6</sub>) δ 2.24, 2.83, 3.16, 3.35, 3.53, 4.18, 4.56, 6.59, 6.76, 6.96, 7.25, 7.55, 7.67, 10.25, 12.31。

## 【0273】

実施例13(11) : (3-(2,6-ジメチル-4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ) -5-メチルフェニル) 酢酸

TLC : Rf 0.33 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1) ;

<sup>1</sup>H-NMR : (DMSO-D<sub>6</sub>) δ 2.24, 2.83, 3.16, 3.36, 3.47, 4.17, 4.55, 6.59, 6.75, 7.43, 10.17, 12.28。

## 【0274】

実施例13(12) : (5-(2,6-ジメチル-4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ) -2-フルオロフェニル) 酢酸

TLC : Rf 0.55 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1) ;

<sup>1</sup>H-NMR : (DMSO-D<sub>6</sub>) δ 2.23, 2.83, 3.16, 3.36, 3.58, 4.18, 4.55, 6.59, 6.75, 7.13, 7.56, 7.72, 10.29。

## 【0275】

実施例13(13) : (5-(2,5-ジメチル-4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ) -2-メチルフェニル) 酢酸

TLC : Rf 0.36 (n-ヘキサン:酢酸エチル:酢酸=50:50:1) ;

<sup>1</sup>H-NMR : (DMSO-D<sub>6</sub>) δ 2.17, 2.19, 2.35, 2.84, 3.21, 3.39, 3.52, 4.23, 4.59, 6.59, 6.72, 6.79, 6.90, 7.09, 7.28, 7.47, 7.56, 9.99。

## 【0276】

実施例13(14) : (5-(2,5-ジメチル-4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ) -2-フルオロフェニル) 酢酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (n-ヘキサン:酢酸エチル:酢酸=50:50:1) ;

<sup>1</sup>H-NMR : (DMSO-D<sub>6</sub>) δ 2.18, 2.36, 2.84, 3.21, 3.39, 3.57, 4.23, 4.59, 6.59, 6.72, 6.79, 6.91, 7.12, 7.30, 7.58, 7.71, 10.12。

### 【0277】

実施例13(15) : (3-((2,5ジメチル-4-((2S)-4メチル-3,4ジヒドロ-2H-1,4ベンゾオキサジン-2イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

<sup>1</sup>H-NMR : (DMSO-D<sub>6</sub>) δ 2.18, 2.36, 2.84, 3.21, 3.39, 3.51, 4.23, 4.59, 6.59, 6.72, 6.79, 6.94, 7.24, 7.29, 7.57, 7.66, 10.08。

### 【0278】

実施例13(16) : (5-((2,3ジメチル-4-((2S)-4メチル-3,4ジヒドロ-2H-1,4ベンゾオキサジン-2イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-2フルオロフェニル)酢酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1) ;

<sup>1</sup>H-NMR : (DMSO-D<sub>6</sub>) δ 2.16, 2.26, 2.84, 3.22, 3.40, 3.59, 4.21, 4.59, 6.59, 6.76, 6.94, 7.13, 7.25, 7.57, 7.73, 10.20, 12.46。

### 【0279】

実施例13(17) : (5-((2,3ジメチル-4-((2S)-4メチル-3,4ジヒドロ-2H-1,4ベンゾオキサジン-2イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-2メチルフェニル)酢酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1) ;

<sup>1</sup>H-NMR : (DMSO-D<sub>6</sub>) δ 2.15, 2.18, 2.26, 2.84, 3.21, 3.40, 3.52, 4.21, 4.59, 6.59, 6.77, 6.93, 7.09, 7.23, 7.47, 7.57, 10.06。

### 【0280】

実施例13(18) : (5-((2,6ジメチル-4-((2S)-4メチル-3,4ジヒドロ-2H-1,4ベンゾオキサジン-2イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-2メチルフェニル)酢酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1) ;

<sup>1</sup>H-NMR : (DMSO-D<sub>6</sub>) δ 2.18, 2.23, 2.83, 3.16, 3.36, 3.52, 4.17, 4.55, 6.59, 6.76, 7.09, 7.46, 7.56, 10.14。

### 【0281】

実施例13(19) : (3-((2,6ジメチル-4-((2S)-4メチル-3,4ジヒドロ-2H-1,4ベンゾオキサジン-2イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-4メチルフェニル)酢酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1) ;

<sup>1</sup>H-NMR : (DMSO-D<sub>6</sub>) δ 2.24, 2.32, 2.84, 3.16, 3.36, 3.52, 4.18, 4.56, 6.59, 6.76, 7.02, 7.17, 7.28, 9.71。

### 【0282】

実施例13(20) : (3-((2,6ジメチル-4-((2S)-4メチル-3,4ジヒドロ-2H-1,4ベンゾオキサジン-2イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-4フルオロフェニル)酢酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1) ;

<sup>1</sup>H-NMR : (DMSO-D<sub>6</sub>) δ 2.28, 2.83, 3.16, 3.36, 3.56, 4.18, 4.56, 6.59, 6.76, 7.14, 7.54, 10.02。

### 【0283】

実施例13(21) : (3-((2,5ジメチル-4-((2S)-4メチル-3,4ジヒドロ-2H-1,4ベンゾオキサジン-2イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-4フルオロフェニル)酢酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

<sup>1</sup> H-NMR : (DMSO-D<sub>6</sub>) δ 2.17, 2.38, 2.84, 3.21, 3.39, 3.56, 4.23, 4.59, 6.59, 6.72, 6.79, 6.91, 7.09, 7.18, 7.35, 7.54, 9.81。

## 【0284】

実施例13(22) : (3-(2,5ジメチル-4-((2S)-4-メチル-3,4ジヒドロ-2H-1,4ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-4-メチルフェニル)酢酸

TLC : Rf 0.62 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

<sup>1</sup> H-NMR : (DMSO-D<sub>6</sub>) δ 2.18, 2.21, 2.40, 2.84, 3.21, 3.39, 3.51, 4.23, 4.59, 6.60, 6.72, 6.79, 6.91, 7.01, 7.16, 7.25, 7.35, 9.55。

## 【0285】

実施例13(23) : (3-(2,5ジメチル-4-((2S)-4-メチル-3,4ジヒドロ-2H-1,4ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-5-メチルフェニル)酢酸

TLC : Rf 0.47 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

<sup>1</sup> H-NMR : (DMSO-D<sub>6</sub>) δ 2.17, 2.26, 2.35, 2.84, 3.21, 3.39, 3.46, 4.23, 4.59, 6.61, 6.76, 6.91, 7.28, 7.43, 10.00。

## 【0286】

実施例13(24) : (4-クロロ-3-((4-(2R)-2,3ジヒドロ-1,4ベンゾジオキシン-2-イル)メトキシ)-2,6ジメチルベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸

TLC : Rf 0.46 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

<sup>1</sup> H-NMR : (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.39, 3.73, 4.21, 4.40, 4.57, 6.66, 6.88, 7.06, 7.37, 7.73, 8.51。

## 【0287】

実施例13(25) : (2-クロロ-5-((2,3ジメチル-4-((2S)-4-メチル-3,4ジヒドロ-2H-1,4ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸

TLC : Rf 0.46 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.1) ;

<sup>1</sup> H-NMR : (DMSO-D<sub>6</sub>) δ 2.16, 2.26, 2.84, 3.22, 3.40, 3.67, 4.22, 4.59, 6.59, 6.76, 6.95, 7.26, 7.37, 7.61, 7.80, 10.29, 12.46。

## 【0288】

実施例13(26) : (2-クロロ-5-((2,6ジメチル-4-((2S)-4-メチル-3,4ジヒドロ-2H-1,4ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸

TLC : Rf 0.39 (n-ヘキサン:酢酸エチル:酢酸=66:33:1) ;

<sup>1</sup> H-NMR : (DMSO-D<sub>6</sub>) δ 2.23, 2.83, 3.16, 3.36, 3.67, 4.18, 4.55, 6.59, 6.75, 7.38, 7.60, 7.79, 10.39。

## 【0289】

実施例13(27) : (2-クロロ-5-((2,5ジメチル-4-((2S)-4-メチル-3,4ジヒドロ-2H-1,4ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸

TLC : Rf 0.42 (n-ヘキサン:酢酸エチル:酢酸=66:33:1)

<sup>1</sup> H-NMR : (DMSO-D<sub>6</sub>) δ 2.18, 2.36, 2.84, 3.21, 3.39, 3.66, 4.24, 4.59, 6.59, 6.72, 6.79, 6.92, 7.31, 7.37, 7.61, 7.79, 10.21。

## 【0290】

実施例13(28) : (4-クロロ-3-((4-(3R)-2,3ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)メトキシ)-2,6ジメチルベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸

TLC : Rf 0.39 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

<sup>1</sup> H-NMR : (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.38, 3.72, 3.92, 4.02, 4.16, 4.51, 4.71, 6.63, 6.84, 6

.89, 7.05, 7.18, 7.30, 7.37, 7.73, 8.51。

## 【0291】

実施例13(29) : (4-クロロ-3-((2,6-ジメチル-4-((3R)-5-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

<sup>1</sup>H-NMR : (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.30, 2.38, 3.73, 3.88, 3.99, 4.16, 4.50, 4.69, 6.63, 6.73, 6.98, 7.05, 7.09, 7.37, 7.73, 8.52。

## 【0292】

実施例13(30) : (4-クロロ-3-((4-((2S)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イルメトキシ)-2,6-ジメチルベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

<sup>1</sup>H-NMR : (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.38, 3.13, 3.40, 3.73, 4.10, 4.22, 5.15, 6.65, 6.85, 7.05, 7.17, 7.37, 7.73, 8.51。

## 【0293】

実施例13(31) : (3-((4-(1,3-ベンゾジオキソール-2-イルメトキシ)-2,6-ジメチルベンゾイル)アミノ)-4-クロロフェニル)酢酸

TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

<sup>1</sup>H-NMR : (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.38, 3.72, 4.27, 6.44, 6.66, 6.85, 7.05, 7.37, 7.73, 8.50。

## 【0294】

実施例14 : メチル 2-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)プロパンエート  
アルゴン雰囲気下、メチル (4-クロロ-3-ニトロフェニル)アセテート (300 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (14 mL) に、-78°Cで、ヨウ化メチル (0.26 mL) およびリチウム N, N-ジイソプロピルアミドシクロヘキサン溶液 (1.5M, 2.32 mL) を滴下した。反応混合物を室温まで昇温しながら2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1) にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (245 mg)を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)。

## 【0295】

実施例15 : メチル 2-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)-2-メチルプロパンエート

アルゴン雰囲気下、実施例14で製造した化合物 (239 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (5 mL) に、-78°Cで、ヨウ化メチル (0.01 mL) およびリチウム N, N-ジイソプロピルアミドシクロヘキサン溶液 (1.5M, 0.83 mL) を滴下した。反応混合物を室温まで昇温しながら2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=8:1) にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (118 mg)を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)。

## 【0296】

実施例16 : メチル 2-(3-アミノ-4-クロロフェニル)-2-メチルプロパンエート

実施例15で製造した化合物 (116 mg) を酢酸 (2.5 mL) と水 (0.5 mL) の混合溶媒に溶解した。反応混合物を80°Cに加温し、鉄粉 (133 mg) を加え、30分間攪拌した。反応混合物を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウムに溶解した。

ム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して、以下の物性値を有する標題化合物（102mg）を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.26 (n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)。

### 【0297】

#### 実施例17: 2-クロロ-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイルクロリド

アルゴン雰囲気下、2-クロロ-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)安息香酸（488mg：実施例3で製造した化合物の代わりにメチル4-ヒドロキシ-2-クロロベンゾエートを用いて、実施例8→実施例9→実施例10と同様に操作をして製造した。）の1,2-ジメチルキシエタン溶液（4.5mL）に、オキサリルクロリド（0.3mL）およびN,N-ジメチルホルムアミド（1滴）を加え、40℃で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、標題化合物を得た。

### 【0298】

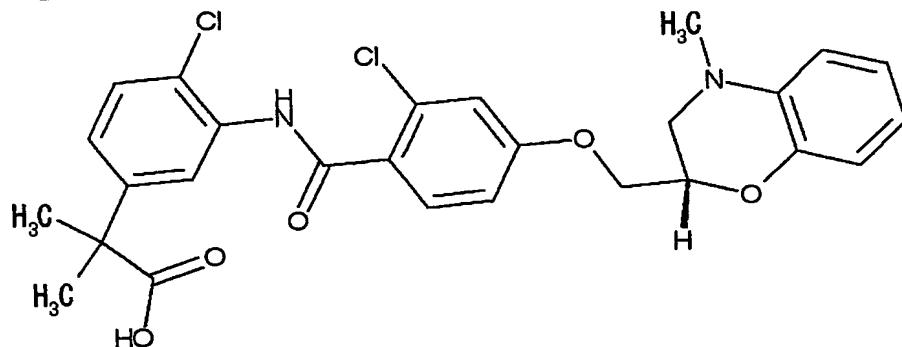
#### 実施例18: メチル2-(4-クロロ-3-((2-クロロ-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)-2-メチルプロパノエート

実施例16で製造した化合物（100mg）の塩化メチレン溶液（1.8mL）に、実施例17で製造した化合物の塩化メチレン溶液（1.8mL）を滴下した。反応混合物にピリジン（0.057mL）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1）にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物（164mg）を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.41 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)。

### 【0299】

#### 実施例19: 2-(4-クロロ-3-((2-クロロ-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)-2-メチルプロパン酸



### 【0300】

実施例18で製造した化合物（162mg）、テトラヒドロフラン（1.5mL）およびメタノール（1.5mL）の混合物に、1N水酸化ナトリウム水溶液（0.6mL）を加え、50℃で4時間攪拌した。さらに2N水酸化ナトリウム水溶液（0.6mL）を加え、50℃で3時間攪拌した。反応混合物に2N塩酸（0.6mL）を加えて中和し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン:酢酸エチル=9:1→4:1）にて精製して、以下の物性値を有する本発明化合物（124mg）を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.26 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)；

<sup>1</sup>H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.64, 2.91, 3.25, 3.38, 4.18, 4.27; 4.66, 6.71, 6.87, 6

.96, 7.04, 7.11, 7.36, 7.88, 8.71。

**【0301】**

実施例20：(4-クロロ-3-ニトロフェニル) ((トリメチルシリル)オキシ)アセトニトリル

アルゴン雰囲気下、4-クロロ-3-ニトロベンズアルデヒド(3.71g)、ヨウ化亜鉛(128mg)および塩化メチレン(50mL)の混合物に、氷冷下トリメチルシリルシアニド(2.9mL)を加え、同温度で1時間攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して、以下の物性値を有する標題化合物(5.95g)を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.55 (n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)。

**【0302】**

実施例21：(4-クロロ-3-ニトロフェニル) (ヒドロキシ)酢酸

実施例20で製造した化合物(5.95g)の酢酸(30mL)溶液に、濃塩酸(30mL)を加え、90℃で一晩攪拌した。反応混合物を冷却した後、氷にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して、以下の物性値を有する標題化合物(4.48g)を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.14 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)。

**【0303】**

実施例22：エチル (4-クロロ-3-ニトロフェニル) (ヒドロキシ)アセテート

実施例21で製造した化合物(4.48g)のエタノール溶液(50mL)に、p-トルエンスルホン酸(367mg)を加え、70℃で4時間攪拌した。反応混合物を冷却し、水を加えた後に、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して、以下の物性値を有する標題化合物(4.83g)を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.37 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)。

**【0304】**

実施例23：エチル (4-クロロ-3-ニトロフェニル) (オキソ)アセテート

実施例22で製造した化合物(1.59g)の酢酸溶液(10mL)に、氷冷下10%次亜塩素酸ナトリウム水溶液(6.78g)を加え、同温度で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸(10mL)および下10%次亜塩素酸ナトリウム水溶液(6.78g)を加え、さらに酢酸(10mL)および下10%次亜塩素酸ナトリウム水溶液(6.78g)を加え、2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物(414mg)を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.59 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)。

**【0305】**

実施例24：エチル (4-クロロ-3-ニトロフェニル) (ジフルオロ)アセテート

アルゴン雰囲気下、実施例23で製造した化合物(414mg)の塩化メチレン溶液(5mL)に、氷冷下ジエチルアミノスルファトリフルオリド(DAST)(311mg)を加え、室温で2時間攪拌し、次いで45℃で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。(n-ヘキサン:酢酸エチル=9:7)にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物(278mg)を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.57 (n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)。

**【0306】**

実施例25：エチル (3-アミノ-4-クロロフェニル) (ジフルオロ)アセテート

実施例24で製造した化合物(253mg)を酢酸(3mL)と水(0.3mL)の混合溶媒に溶解した。反応混合物に鉄粉(253mg)を80℃で加え、同温度で30分間攪拌した。反応混合物を氷にあけ、n-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒(1:1)で抽出

した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して、以下の物性値を有する標題化合物（194mg）を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)。

**【0307】**

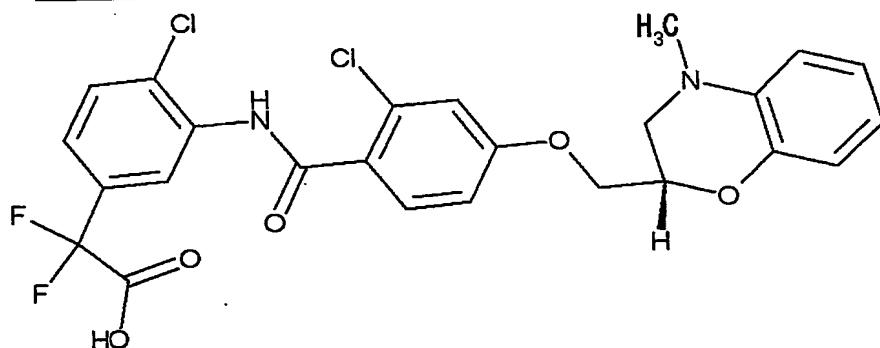
実施例26：エチル (4-クロロ-3-((2-クロロ-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル (ジフルオロ)アセテート

アルゴン雰囲気下、実施例25で製造した化合物（180mg）、ピリジン（0.5mL）および塩化メチレン（1mL）の混合物に、氷冷下、実施例17で製造した化合物（3.03mg）の塩化メチレン溶液（4mL）を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1→3:1）にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物（207mg）を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.55 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)。

**【0308】**

実施例27：(4-クロロ-3-((2-クロロ-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル (ジフルオロ) 酢酸



**【0309】**

実施例26で製造した化合物（207mg）、エタノール（4mL）およびテトラヒドロフラン（2mL）の混合物に、1N水酸化ナトリウム水溶液（1mL）を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加えて中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1→塩化メチレン:メタノール=9:1）にて精製した。得られた固体をメチルtert-ブチルエーテルで洗浄して、以下の物性値を有する本発明化合物（135mg）を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (塩化メチレン:メタノール:水=80:20:1) ;

<sup>1</sup>H-NMR : (DMSO-D<sub>6</sub>) δ 2.84, 3.17, 3.37, 4.28, 4.57, 6.59, 6.76, 7.09, 7.21, 7.40, 7.58, 7.80, 10.12.

**【0310】**

実施例28：エチル (アセチルオキシ) (4-クロロ-3-ニトロフェニル) アセテート

アルゴン雰囲気下、実施例22で製造した化合物（1.46g）のピリジン溶液（6mL）に、無水酢酸（2mL）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、トルエンで共沸して、以下の物性値を有する標題化合物（1.94g）を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.56 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)。

**【0311】**

実施例29：エチル (アセチルオキシ) (3-アミノ-4-クロロフェニル) アセテート

実施例28で製造した化合物(1.94mg)を酢酸(10mL)と水(1mL)の混合溶媒に溶解した。反応混合物に鉄粉(1.57mg)を80℃で加え、同温度で30分間攪拌した。反応混合物を氷にあけ、n-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒(1:1)で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して、以下の物性値を有する標題化合物(1.53g)を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.47 (n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)。

### 【0312】

実施例30: エチル (アセチルオキシ) (4-クロロ-3-((2-クロロ-4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)アセテート

アルゴン雰囲気下、実施例29製造した化合物(196mg)、ピリジン(0.5mL)および塩化メチレン(1mL)の混合物に、氷冷下、実施例17で製造した化合物(303mg)の塩化メチレン溶液(4mL)を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1→2:1)にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物(207mg)を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.39 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)。

### 【0313】

実施例31: エチル (4-クロロ-3-((2-クロロ-4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)(ヒドロキシ)アセテート

実施例30で製造した化合物(207mg)を、エタノールとテトラヒドロフランの混合溶媒(6mL、2:1)に溶解し、炭酸カリウム(138mg)を加え、50℃で2時間攪拌した。反応混合物を冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して、以下の物性値を有する標題化合物(169mg)を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.38 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)。

### 【0314】

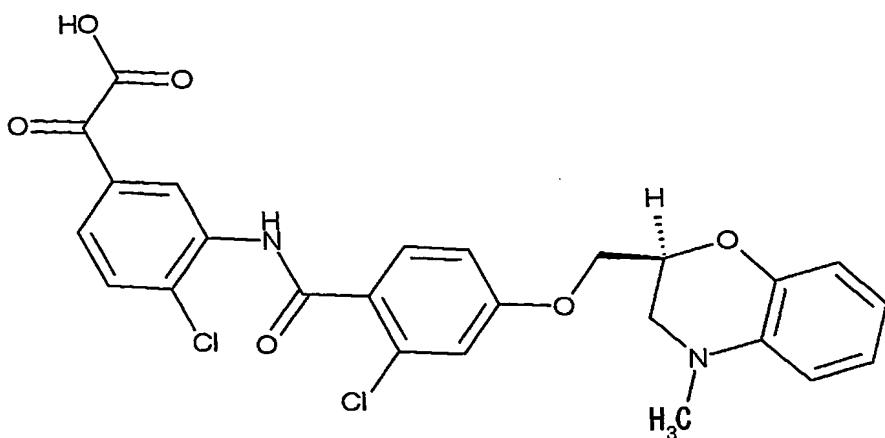
実施例32: エチル (4-クロロ-3-((2-クロロ-4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)(オキソ)アセテート

アルゴン雰囲気下、実施例31で製造した化合物(159mg)、ジイソプロピルエチルアミン(0.30mL)、ジメチルスルホキシド(2mL)および酢酸エチル(4mL)の混合物に、氷冷下三酸化硫黄・ピリジン錯体(139mg)を加え、同温度で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1→2:1)にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物(104mg)を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.69 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)。

### 【0315】

実施例33: (4-クロロ-3-((2-クロロ-4-((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)(オキソ)酢酸



## 【0316】

実施例32で製造した化合物（104mg）、エタノール（2mL）およびテトラヒドロフラン（2mL）の混合物に、1N水酸化ナトリウム水溶液（0.5mL）を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加えて中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル=2:1→塩化メチレン：メタノール=9:1）にて精製して、以下の物性値を有する本発明化合物（37mg）を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.45 (塩化メチレン:メタノール:水=80:20:1) ;

<sup>1</sup>H-NMR: (DMSO-D<sub>6</sub>) δ 2.84, 3.17, 3.37, 4.30, 4.58, 6.60, 6.76, 7.09, 7.21, 7.67, 8.10, 10.19.

## [本発明化合物の薬理活性]

以下にDP受容体に対する本発明化合物の作用を評価した実験例について説明する。測定方法については、例えば、WO96/23066号明細書に記載されているが、本発明者らは簡便で精度良くDP受容体に対する被検物質の作用を測定するため、種々の改良を加えた。具体的には、以下の実験例に示すように、ヒトDP受容体を安定的に発現させたチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いて行った。

## (i) プロスタノイドDP受容体発現細胞を用いたリガンド結合実験

ヒトDP受容体を発現させたチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を培養し、一般的な方法にしたがって膜画分を調製した。

## 【0317】

ポリエチレン製チューブに調製した膜画分50μL（膜蛋白質量：42.65μg）、アッセイ緩衝液（1mmol/L EDTA、5mmol/L Mg<sup>2+</sup>および10mmol/L Mn<sup>2+</sup>を含む25mmol/L HEPES-NaOH、pH 7.4）100μL、媒体（ジメチルスルホキシド、DMSO）または本発明化合物1μL（DMSOの終濃度：0.5%）および10nmol/L [<sup>3</sup>H]-PGD<sub>2</sub>を50μL（終濃度：2.5nmol/L）を入れ室温でインキュベーションした。非特異的結合群では媒体の代わりに2mmol/LのPGD<sub>2</sub>を添加した（PGD<sub>2</sub>の終濃度：10μmol/L）。20分後、チューブに1mLの氷冷した洗浄用緩衝液（0.01% ウシ血清アルブミン（BSA）および100mmol/L NaClを含む10mmol/L Tris-HCl緩衝液、pH 7.4）を添加して反応を停止させた。直ちに減圧下吸引ろ過して膜画分をガラス繊維ろ紙（GF/B）上にトラップした。ガラス繊維ろ紙上の膜画分を洗浄用緩衝液約2mLで1回洗浄後、ガラス繊維ろ紙を乾燥させた。乾燥させたガラス繊維ろ紙をガラスバイアルに入れ、液体シンチレーションカクテルを添加後、放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。

## 【0318】

[<sup>3</sup>H]-PGD<sub>2</sub>のDP受容体への特異的結合量は、非特異的結合群以外の群の放射活

性から非特異的結合群の放射活性を差し引いて算出した。媒体群および本発明化合物群における [<sup>3</sup>H]-PGD<sub>2</sub> の特異的結合量から本発明化合物による阻害率を算出し、推定された IC<sub>50</sub> 値（媒体群における特異的結合量を 50% 阻害するのに要する本発明化合物の濃度）から下式に従い K<sub>i</sub> 値（本発明化合物の解離定数）を算出した。

## 【0319】

$$K_i = IC_{50} / (1 + ([L]^* / K_d))$$

[L]<sup>\*</sup> : [<sup>3</sup>H]-PGD<sub>2</sub> の濃度 (2.5 nmol/L)

K<sub>d</sub> : [<sup>3</sup>H]-PGD<sub>2</sub> の解離定数

なお、 [<sup>3</sup>H]-PGD<sub>2</sub> の K<sub>d</sub> 値は、前記の方法に準じて種々濃度の [<sup>3</sup>H]-PGD<sub>2</sub> 添加時の特異的結合量を算出し、非線形回帰分析より推定した。

## 【0320】

上記の測定結果から、本発明化合物は 10 μmol/L 以下の K<sub>i</sub> 値で、DP 受容体に対して結合することがわかった。

## (ii) プロスタノイド DP 受容体発現細胞を用いた DP 受容体拮抗活性の測定

ヒト DP 受容体を安定的に発現させた CHO 細胞を調製し、24 ウエル培養プレートに 1 × 10<sup>5</sup> cells/ウェルの細胞密度で播種し、5% CO<sub>2</sub>、37°C で 2 日間培養した。各ウェルを MEM (ミニマム エッセンシャル メディウム; minimum essential medium) 500 μL で洗浄後、2 μmol/L のジクロフェナックを含む MEM を 500 μL 添加し 37°C で 10 分間インキュベーションした。上清を吸引して除去した後、1 mmol/L 3-イソブチル-1-メチルキサンチン、2 μmol/L のジクロフェナックおよび 1% BSA を含む MEM (アセイメディウム) 450 μL を加え、37°C で 10 分間インキュベーションした。PGD<sub>2</sub> と媒体を含むアセイメディウム、または PGD<sub>2</sub> と本発明化合物を含むアセイメディウム 50 μL (PGD<sub>2</sub> の終濃度: 10 nmol/L) を添加して反応を開始し、37°C でインキュベーションした。10 分後、氷冷したトリクロロ酢酸 (TCA) (10% w/v) 500 μL を添加して反応を停止させた。この反応液を 1 回凍結 (-80°C)、融解を行なった後、スクレイパーで細胞をはがし、13,000 rpm で 3 分間遠心した。上清を採取し、上清中の cAMP 濃度を cAMP エンザイムイムノアッセイ バイオトラック (登録商標) システム (cAMP アッセイ キット; Amersham社製) を用いてエンザイムイムノアッセイ法で測定した。すなわち、上記で得られた上清 200 μL を 0.5 mol/L トリーニーオクチルアミンのクロロホルム溶液 200 μL と混和し、有機層に TCA を抽出したのち、水層をサンプルとして cAMP アッセイ キットに記載されている方法に順じてサンプル中の cAMP 量を定量した。

## 【0321】

本発明化合物の DP 受容体拮抗作用の強度は、PGD<sub>2</sub> がサブマキシマム (submaximum) な cAMP 産生量を示す 10 nmol/L における cAMP 産生量に対する抑制率から IC<sub>50</sub> 値（本発明化合物非存在下における cAMP 産生量を 50% 阻害するのに要する本発明化合物の濃度）として算出した。

## 【0322】

上記の測定結果から、本発明化合物は 10 μmol/L 以下の IC<sub>50</sub> 値で、DP 受容体に対して拮抗することがわかった。

製剤例 1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 10 mg の活性成分を含有する錠剤 1 万錠を得た。

・ (3 - ((2, 3-ジメチル-4 - (((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -4-フルオロフェニル) 酢酸	..... 100 g
・カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤)	..... 20 g
・ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤)	..... 10 g
・微結晶セルロース	..... 870 g

**【産業上の利用可能性】****【0323】**

一般式（I）で示される本発明化合物は、D P受容体に結合し、拮抗するため、D P受容体が介在する疾患、例えばアレルギー性疾患（例えば、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、食物アレルギーなど）、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、アナフィラキシーショック、気道収縮、蕁麻疹、湿疹、にきび、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、副鼻腔炎、片頭痛、鼻茸、過敏性血管炎、アレ好酸球增多症、接触性皮膚炎、痒みを伴う疾患（例えばアトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、接触性皮膚炎など）、痒みに伴う行動（引っかき行動、殴打など）により二次的に発生する疾患（例えば白内障、網膜剥離、炎症、感染、睡動、瞼打など）により二次的に発生する疾患（例えば白内障、網膜剥離、炎症、感染、睡動、瞼打など）、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血再灌流障害、脳血管障害、自己免疫疾患、眠障害など）、炎症、慢性関節リウマチ、胸膜炎、変形性関節症、クローン病、脳外傷、肝障害、移植片拒絶、慢性関節リウマチ、胸膜炎、変形性関節症、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、間質性膀胱炎、筋ジストロフィー、多発性筋炎、多発性硬化症等の疾患の予防および／または治療に有用であると考えられる。また、睡眠、血小板凝集にも関わっており、これらの疾患にも有用であると考えられる。

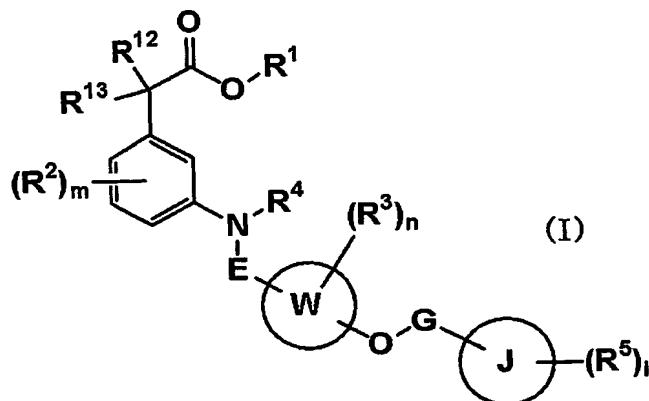
## 【書類名】要約書

## 【要約】

【課題】 DP受容体に対して特異的に結合し、他のプロスタグランジン受容体に対し結合が弱い新規なDP受容体拮抗剤を見出しができれば、副作用の少ない薬剤となる可能性があり、このような薬剤を見出しが求められている。

## 【解決手段】 一般式(I)

## 【化1】



で示される化合物は、DP受容体に結合し拮抗するため、アレルギー性疾患（アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、食物アレルギー等）、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、アナフィラキシーショック、気道収縮、荨麻疹、湿疹、痒みを伴う疾患（アトピー性皮膚炎、蕁麻疹等）、痒みに伴う行動（引っかき行動、殴打など）により二次的に発生する疾患（白内障、網膜剥離、炎症、感染、睡眠障害等）、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血再灌流障害、脳血管障害、慢性関節リウマチ、胸膜炎、潰瘍性大腸炎等の疾患の予防および/または治療に有用である。

## 【選択図】 なし

## 認定・付加情報

特許出願の番号	特願2003-325198
受付番号	50301538534
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0095
作成日	平成15年 9月18日

## &lt;認定情報・付加情報&gt;

【提出日】 平成15年 9月17日

特願 2003-325198

出願人履歴情報

識別番号 [000185983]

1. 変更年月日 1990年 9月 2日

[変更理由] 新規登録

住所 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号  
氏名 小野薬品工業株式会社